

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE
DEFORMACIÓN EN EL ESTUDIO DE LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA EN EL
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. CORRELACIÓN CON LA
CARDIORESONANCIA MAGNÉTICA CON GADOLINIO**

Presentada por

Dra. Patricia Mahía Casado

Directores

Dr. Río Aguilar Torres

Dr. Artur Evangelista Masip

Dr. David García-Dorado García

Tutor

Dr. Fernando Rivero Crespo

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE
DEFORMACIÓN EN EL ESTUDIO DE LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA EN EL
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. CORRELACION CON LA
CARDIORESONANCIA MAGNÉTICA CON GADOLINIO**

Presentada por

Dra. Patricia Mahía Casado

Directores

Dr. Río Aguilar Torres

Dr. Artur Evangelista Masip

Dr. David García-Dorado García

Tutor

Dr. Fernando Rivero Crespo

Madrid, 2014

Para Cristina y Río

“La integridad del hombre se mide por su conducta, no por sus profesiones”

Juvenal

“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo.”

Einstein

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de muchas personas a las que quiero dar las gracias.

En primer lugar a Río Aguilar, del que admiro profundamente su integridad no sólo como profesional de la medicina si no en todas las facetas de su vida, agradeciéndole que comparta conmigo cada día de su vida y por supuesto a mi hija Cristina que me proporciona mi dosis de alegría diaria para afrontar cada día de mi trabajo.

A mis padres, Ramón y María por confiar siempre en mí y por repetirme en varias ocasiones: “No te preocupes, seguro que todo se arregla”.

Doy las gracias a todos los compañeros de la imagen cardiaca que me animan a que continúe a pesar de las dificultades. A Río especialmente, por haberme introducido en esta especialidad y me enseñó a ser cuidadosa y a trabajar con elegancia la ecocardiografía, al Dr. Roberto Lang y a Miguel Ángel García Fernández por darme mi primera oportunidad y al Dr. Evangelista por darme su confianza e intentar transmitirme su enorme capacidad de trabajo.

Agradezco a todos los miembros del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Vall d’Hebron los años que compartimos. Gracias a todos por hacerme más fácil estar lejos de mi familia y de mi ciudad, especialmente a mis compañeros del laboratorio de Ecocardiografía y radiología. A José Rodríguez y Laura Gutiérrez por ayudarme en las mediciones, y al Dr. Víctor Pineda y Hug Cuellar por enseñarme el mundo del protón y la radiación.

Imposible no tener un agradecimiento especial al Dr. Enric Domingo que me dio tanto calor humano en los años que compartimos hospital y ciudad, y al que echo de menos en la distancia cada día.

Quisiera dejar constancia de mi agradecimiento a las enfermeras y auxiliares del laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Rosa y Carme, por su ayuda en la realización de los ecocardiogramas de estrés y del Hospital Carlos III que me han animado en su redacción, evitando el desánimo, y regalándome una sonrisa cada mañana, especialmente a Nieves, Cristina, Yolanda, Ana, Pilar, Nacho, Juan y Maribel.

Gracias a mis amigos por estar siempre cerca, especialmente a David y a los que no están tan cerca como Sonia y Martín por ayudarme siempre, en todo.

LISTA DE ABREVIATURAS

SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del ST
IAM	Infarto agudo de miocardio
VI	Ventrículo izquierdo
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
CRM	Cardioresonancia magnética
DTI	“Doppler Tissue Imaging” (Doppler tisular)
VTD	Volumen telediastólico
VTs	Volumen telesistólico
IMS/WMS	Índice de motilidad segmentaria/Wall motion score index
EED	Ecocardiograma de estrés con dobutamina
DBT	Dobutamina
S	Sensibilidad
E	Especificidad
S/ ϵ	Strain
Sr	Strain rate
S2D	Strain en dos dimensiones (speckle tracking)
SLG	Strain longitudinal global
ABC/AUC	Área bajo la curva (Área under the curve)
Gd-CRM	Cardioresonancia magnética con Gadolinio
long	Longitudinal
AN	Área necrótica
ACTP	Angioplastia coronaria
RC	Reserva contráctil
ACC	“Accuracy”(precisión diagnóstica)
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confianza
EEM	Error estándar de la media
DE	Desviación estándar

ÍNDICE ABREVIADO

1. INTRODUCCIÓN
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS
3. MATERIAL Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIONES
8. BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN: JUSTIFICACION GENERAL DEL TEMA ..	11
1.1 Importancia del problema ..	12
1.2 El concepto de viabilidad miocárdica ..	13
1.3 Aturdimiento miocárdico post infarto agudo de miocardio ..	18
1.4 Utilidad de las técnicas de imagen no invasivas en el estudio de la viabilidad miocárdica post infarto agudo de miocardio.....	20
1.4.1 Ecocardiografía ..	20
1.4.1.1 Parámetros convencionales ..	22
1.4.1.1.1 Volúmenes ventriculares y fracción de eyección.....	22
1.4.1.1.2 Índice de motilidad segmentaria.....	23
1.4.1.1.3 Ecocardiografía de estrés con dobutamina: Evaluación de la reserva contráctil.....	25
1.4.1.1.4 Doppler tisular.....	26
1.4.1.2 Nuevos parámetros ecocardiográficos: Deformación miocárdica ..	30
1.4.1.2.1 El concepto de deformación miocárdica.....	30
1.4.1.2.2 Estimación de los parámetros de deformación mediante Doppler tisular.....	34
1.4.1.2.3 Deformación basada en speckle tracking.....	37
1.4.1.2.4 Utilidad de los parámetros de deformación en el infarto agudo de miocardio.....	43
1.4.2 Cardioresonancia.....	46
1.4.2.1 Identificación de la necrosis mediante realce tardío de Gadolinio ..	47
1.4.2.2 Cardioresonancia de estrés con dobutamina. El valor de una estrategia combinada ..	48

1.4.2.3 Evaluación de la obstrucción microvascular y edema miocárdico.....	49
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	51
2.1 Objetivos generales..	51
2.2 Objetivos específicos..	52
3. MATERIAL Y MÉTODOS	54
3.1 Población de estudio..	55
3.2 Estudios ecocardiográficos convencionales.....	56
3.3 Adquisición y análisis de los estudios ecocardiográficos con Doppler tisular..	56
3.4 Adquisición y análisis de los estudios ecocardiográficos con speckle tracking	57
3.5 Ecocardiografía de estrés con dobutamina..	59
3.6 Estudios de cardioresonancia.....	60
3.7 Análisis estadístico.....	62
3.7 Resumen del protocolo de estudio-Objetivo 1	66
3.7 Resumen del protocolo de estudio-Objetivo 2	67
3.7 Resumen del protocolo de estudio-Objetivo 3	68
4. RESULTADOS.....	70
4.1 Resultados objetivo 1..	70
4.1.1 Características de la población estudiada	70
4.1.2 Exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante Doppler tisular para identificar y diferenciar diferentes grados de transmuralidad de la necrosis miocárdica en comparación con la cardioresonancia..	71
4.1.3 Predicción de la recuperación miocárdica regional funcional	74
4.2 Resultados objetivo 2..	76
4.2.1 Características de la población estudiada	76

4.2.2	Exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante speckle tracking para identificar y diferenciar diferentes grados de transmuralidad de la necrosis miocárdica en comparación con la cardioresonancia.....	77
4.2.3	Determinación del área necrótica mediante Strain Global Longitudinal	82
4.2.4	Predicción de la recuperación miocárdica regional funcional	84
4.3	Resultados objetivo 3	86
4.3.1	Características basales de la población estudiada..	85
4.3.2	Exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante speckle tracking en combinación con el ecocardiograma de estrés con dobutamina en la evaluación de la transmuralidad de la necrosis en comparación con Gd-CRM	87
4.3.3	Predicción de recuperación funcional a los 6 meses.	89
4.4.4	Valor diagnóstico incremental de los parámetros de deformación para la predicción de recuperación funcional a los 6 meses	94
5.	DISCUSIÓN	99
5.1	Exactitud diagnóstica de los parámetros ecocardiográficos de deformación para identificar y diferenciar diferentes grados de transmuralidad de la necrosis miocárdica en comparación con la cardioresonancia.....	99
5.2	Predicción de la potencial recuperación miocárdica regional funcional	103
5.3	Exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante speckle tracking en combinación con el ecocardiograma de estrés con dobutamina en la evaluación de la transmuralidad de la necrosis en comparación con Gd-CRM	104

5.4 Predicción de la recuperación funcional a los 6 meses.	106
5.5 Valor diagnóstico incremental de los parámetros de deformación para la predicción de la recuperación funcional a los 6 meses	110
5.6 Implicaciones clínicas.....	112
5.7 Limitaciones.....	118
6. CONCLUSIONES.....	121
7. BIBLIOGRAFÍA.....	123

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN: JUSTIFICACIÓN GENERAL DEL TEMA

1.1. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La enfermedad arterial coronaria y más concretamente el Síndrome Coronario Agudo con elevación del ST (SCACEST) sigue siendo una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (1).

En las 3 últimas décadas hemos sido testigos de una mejora sin precedentes en la evolución de estos pacientes. Esta mejora ha consistido en el desarrollo de tratamientos capaces de restaurar el flujo sanguíneo (terapia de reperfusión) en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).

El uso generalizado de la terapia trombolítica y las intervenciones coronarias percutáneas, en asociación con agentes antitrombóticos cada vez más potentes, ha contribuido a una reducción significativa de la mortalidad y la morbilidad (2, 3). Aunque la supervivencia general ha mejorado, una desventaja de este éxito ha sido el mayor número de pacientes con disfunción ventricular izquierda residual que conlleva a una progresiva remodelación del ventrículo izquierdo (VI) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Tras una oclusión coronaria aguda, entre los dos extremos isquémicos, la necrosis y la recuperación inmediata, existen estadios intermedios de recuperación o adaptación miocárdica en los que puede generarse disfunción contráctil por períodos prolongados con recuperación posterior. A pesar de las mejoras en los procedimientos de reapertura de la arteria coronaria, que permiten una recanalización más efectiva, rápida, completa y permanente de las arterias coronarias ocluidas de forma aguda, la gran mayoría de los pacientes con SCACEST continúan presentando necrosis miocárdicas más o menos extensas y de ello va a depender en gran medida la recuperación funcional del miocardio a medio plazo.

El grado de extensión de la muerte celular (necrosis) causada por una oclusión coronaria aguda depende no sólo de la extensión del área en riesgo, sino también de la severidad y duración de la isquemia (4,5).

El análisis de la viabilidad miocárdica residual tras un IAM es de vital importancia para definir el pronóstico y posterior manejo de estos pacientes. La diferenciación de un infarto transmural de un no transmural se asocia con una alta probabilidad de eventos cardíacos adversos, peor pronóstico y pérdida de recuperación funcional tras la revascularización (6, 7).

La disfunción sistólica no es siempre el estatus definitivo tras un SCACEST y en presencia de miocardio viable residual y una adecuada perfusión miocárdica la contractilidad puede normalizarse proporcionando un importante beneficio pronóstico (8), por lo que en la última década se han aunado los esfuerzos para detectar la presencia de miocardio viable en la zona infartada.

1.2. EL CONCEPTO DE VIABILIDAD MIOCÁRDICA

Para comprender el concepto de VIABILIDAD, es necesario describir los diferentes estados miocárdicos de adaptación. Desde los primeros estudios experimentales caninos, Heyndrickx et al. (9) demostraron que el miocardio sometido a isquemia pero no irreversiblemente dañado, exhibe una prolongada depresión de la función miocárdica regional, mucho después de la restauración completa del flujo sanguíneo y de la resolución de los cambios electrocardiográficos. La isquemia miocárdica aguda empeora rápidamente la función contráctil. Es un estado reversible de disfunción, regional o global que puede ocurrir tras la restauración del flujo. Esta disfunción puede persistir durante varias horas pero normalmente se alcanza una recuperación funcional completa. Este fenómeno, conocido como ATURDIMIENTO (STUNNING) aunque comúnmente se considera un fenómeno agudo, también puede ocurrir en pacientes con estenosis coronaria crónica, quienes experimentan episodios de

isquemia aguda (síntomas o asintomáticos), en algún territorio del miocardio (10). El aturdimiento miocárdico también se considera una lesión por reperfusión. La terapia de reperfusión, ya sea con trombolisis o por procedimientos invasivos, no garantiza que las células isquémicas sobrevivan, y numerosos estudios de investigación llevados a cabo en las últimas dos décadas han establecido de forma inequívoca que, aunque la revascularización es la única alternativa posible para rescatar las células isquémicas de una muerte segura, una parte de la muerte celular se precipita, paradójicamente, por la propia restauración del flujo (11).

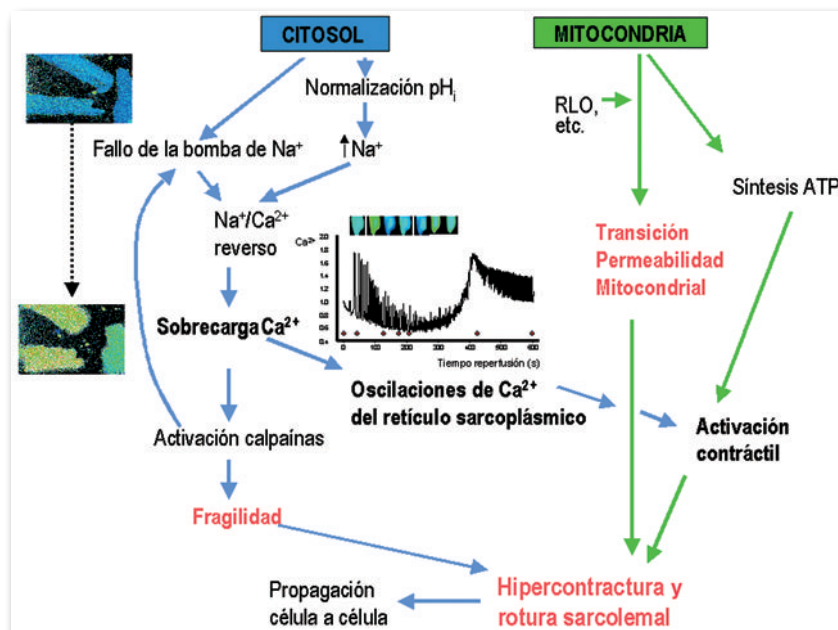


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos que conducen a la muerte celular durante los primeros minutos de reperfusión. RLO: radicales libres de oxígeno. (5).

Los factores fundamentales que contribuyen a la patogénesis del aturdimiento pueden resumirse en tres: 1) generación de radicales libres derivados del oxígeno, 2) sobrecarga de calcio y 3) una sensibilidad reducida de los miofilamentos al calcio. La reintroducción de oxígeno tras de un período de isquemia induce una sobrecarga de calcio , que junto a la permeabilización mitocondrial y la fragilidad del citoesqueleto/sarcolema (producida por la activación de proteasas) desempeñan un papel crítico, dañando al aparato contráctil. Así mismo, después de un IAM, se ha observado un incremento en el contenido de agua miocárdica (12, 13). Tras la reperusión se produce una respuesta inflamatoria que favorece un aumento adicional del agua intersticial. El edema miocárdico, por lo tanto, es un fenómeno relacionado directamente con la isquemia aguda y especialmente con el daño por reperusión. La relación de la magnitud del edema tanto con un mayor tamaño del infarto como con una mayor transmuralidad, explica el impacto de la extensión del edema en los volúmenes del VI y la función sistólica (14, 15). La anormalidad contráctil postisquémica es completamente reversible siempre que no se repita la isquemia y tenga el tiempo suficiente para la recuperación de la contractilidad. Así pues es una forma de disfunción reversible en un marco de perfusión miocárdica normal.

El concepto de HIBERNACIÓN, a diferencia del aturdimiento que surge del laboratorio experimental, fue descrito a través de la observación clínica, cuando hace ya más de treinta años, los cardiólogos comienzan a observar que algunos de los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria y que presentaban disfunción ventricular mejoraban su función tras el procedimiento (16). Estas observaciones dieron lugar al concepto de que el miocardio puede reducir su contractilidad (y su demanda de oxígeno) para equipararse a su perfusión reducida, preservando su viabilidad (17). La propuesta de Rahimtoola es que la caída de la función miocárdica a un nivel más bajo frente a la

reducción del suministro de oxígeno del miocardio, lleva a la auto-preservación, por lo que el miocardio está “exquisitamente regulado” y adaptado con éxito a las circunstancias. Clásicamente, se pensaba que la hibernación ocurre en casos de hipoperfusión sostenida, pero con flujo residual adecuado para permitir la supervivencia del tejido en la falta de actividad contráctil (18). En contraste con los estados de flujo muy bajos requeridos para inducir la hibernación en estudios con animales, los estudios en humanos sugieren que el tejido en hibernación puede tener de 70 a 80% del flujo coronario normal (19). Sin embargo, el flujo de sangre normal o casi normal en reposo en hibernación se asocia con reservas del flujo coronario reducidas. Como resultado de ello, estos segmentos pueden estar sujetos a recurrentes episodios de isquemia (causados por el aumento de la demanda cuando el tejido tiene una pérdida de la reserva de flujo coronario), que eventualmente conducen a un estado de la disfunción persistente post-isquémica. En otras palabras, la hibernación es la suma de un aturdimiento repetitivo y acumulativo, lo que resulta en una reducción crónica evidente de la función del VI. Así pues, la hibernación miocárdica se refiere al estado de disfunción del VI persistente que resulta de la reducción crónica del flujo sanguíneo pero con viabilidad preservada. Esta regulación representa un mecanismo protector, ya que el miocardio reduce los requerimientos de oxígeno a un nivel suficiente para satisfacer las necesidades de la reducida oxidación mitocondrial, asegurando la supervivencia del miocito.

Existe pues una diferencia clara entre la hibernación, donde el flujo sanguíneo en reposo es bajo, y el aturdimiento, donde el flujo sanguíneo es normal.

La siguiente tabla resume las características y diferencias entre el aturdimiento y la hibernación.

PARÁMETRO	ATURDIMIENTO	HIBERNACIÓN
FUNCIÓN MIOCÁRDICA	REDUCIDA	REDUCIDA
FLUJO CORONARIO	POST-ISQUÉMICO: NORMAL O ALTO	MODERADAMENTE REDUCIDO O EN EL LÍMITE INFERIOR DE LA NORMALIDAD
METABOLISMO MIOCÁRDICO	NORMAL/AUMENTADO	REDUCIDO O EN EL LÍMITE INFERIOR DE LA NORMALIDAD
DURACIÓN	HORAS O DÍAS	DÍAS, HORAS, MESES
PRONÓSTICO	RECUPERACIÓN ESPONTÁNEA	POSIBLE RECUPERACIÓN SI REVASCULARIZACIÓN

Tabla 1. Diferencias entre aturdimiento e hibernación.

1.3. ATURDIMIENTO MIOCÁRDICO POST IAM.

Tras un IAM con reperusión precoz, cabe predecir que todo el miocardio salvado presentará aturdimiento intenso, es decir, disfunción contráctil que se resolverá espontáneamente, si bien, el curso temporal de la recuperación es lentamente progresivo. La gravedad y la duración de la disfunción contráctil postisquémica dependen fundamentalmente de la intensidad de la agresión isquémica que la desencadenó. En este contexto clínico, es importante determinar si la disfunción contráctil de un segmento miocárdico se debe a la pérdida de células contráctiles (necrosis) o si se debe a una disfunción reversible. Esta diferenciación tiene importantes implicaciones pronósticas, ya que la función ventricular izquierda residual tras un IAM es el factor pronóstico más importante.

Parece cierto que el aturdimiento se produce en el miocardio rescatado por reperusión arterial después de períodos de 1 a 3 horas, es decir, periodos que dan lugar a cantidades sustanciales de necrosis en el tejido dañado. Los miocitos vivos, reversiblemente heridos en estas zonas se cree que están aturdidos, pero el estudio de la función contráctil en este tejido se complica por la presencia de los miocitos muertos. Las zonas de miocardio aturdido coexisten con otras de miocardio necrosado dentro del territorio reperfundido, de manera que el miocardio muerto y el aturdido se encuentran firmemente unidos (20, 21).

La mayoría de los pacientes con un SCACEST tratados con terapia de reperusión presentan aturdimiento miocárdico significativo con subsecuente mejoría de la función miocárdica en el seguimiento. Estudios como el US HEART en el que se evaluó a 249 pacientes con SCACEST (IAM anterior) muestran que el 22% de los pacientes que presentaban una fracción de eyección del VI (FEVI) deprimida y anomalías de la motilidad segmentaria presentaban recuperación completa a los 90 días y el 36% una recuperación parcial. Sin embargo, existe un número no despreciable de pacientes, en los que a pesar de haberse realizado

un tratamiento precoz de reperfusión, éste no resulta exitoso (22, 23). Después de un IAM, existe un amplio espectro de potenciales cambios funcionales. Puede observarse una mejoría funcional global y segmentaria en pacientes con infartos de pequeño tamaño, con moderado daño estructural y aturdimiento significativo y por otra parte los pacientes con IAM extensos presentarán remodelado ventricular y aumento de los volúmenes ventriculares. El buen pronóstico a largo plazo de los pacientes con mejoría de la función global durante el seguimiento contrasta con aquellos que presentan remodelado, más propensos a desarrollar ICC y eventos adversos posteriores.

Más allá de los estudios experimentales y anatomopatológicos, de parámetros clínicos, analíticos, electrocardiográficos y angiográficos, las técnicas de imagen no invasivas se han convertido en técnicas imprescindibles en el estudio de la viabilidad. Si bien el estudio del aturdimiento post IAM, no se realiza de manera rutinaria, la revolución tecnológica que han sufrido tanto la ecocardiografía como la cardioresonancia magnética (CRM) han permitido adentrarnos en el estudio de esta entidad, proporcionando información de importantísima relevancia. Su integración no sólo en los estudios experimentales si no también en la práctica clínica ha sido clave para entender y ahondar en la fisiopatología del aturdimiento miocárdico.

1.4. UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS EN EL ESTUDIO DE LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA POST IAM.

1.4.1. Ecocardiografía

En la actualidad, debido a su bajo coste, amplia disponibilidad y seguridad, la ecocardiografía es la técnica de imagen que se utiliza con más frecuencia en el manejo de los pacientes con IAM. Su utilidad para establecer el diagnóstico, localización y extensión del IAM y detección de complicaciones mecánicas esta bien establecida, a lo que se une su capacidad para evaluar el pronóstico y estratificar el riesgo de estos pacientes. Varios parámetros ecocardiográficos tradicionales han demostrado proporcionar información pronóstica, como los volúmenes del VI, FEVI, índice de motilidad segmentaria (IMS), regurgitación mitral y el volumen de la aurícula izquierda. La revolución tecnológica en los últimos años con la introducción del Doppler tisular (DTI) y de los parámetros ecocardiográficos de deformación (que describiremos detalladamente) se ha traducido en nuevos parámetros de pronóstico adicionales. La ecocardiografía de contraste proporciona una valiosa información, en particular sobre la perfusión miocárdica y la ecocardiografía de estrés permite la identificación de isquemia y la presencia de viabilidad. La siguiente tabla resume los diferentes parámetros ecocardiográficos relacionados con el pronóstico en el paciente con IAM.

PARÁMETROS PRONÓSTICOS ECOCARDIOGRÁFICOS TRAS IAM**PARÁMETROS TRADICIONALES**

- . VOLÚMENES VENTRICULARES/FRACCIÓN DE EYECCIÓN
- . ÍNDICE DE MOTILIDAD SEGMENTARIA
- . DISFUNCIÓN DIASTÓLICA
- . INSUFICIENCIA MITRAL
- . DILATACIÓN AURICULAR IZQUIERDA
- . FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA
- . ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS
- . DOPPLER TISULAR

NUEVOS PARÁMETROS

- . DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA
- . CONTRASTE I.V. VALORACIÓN DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA
- . FLUJO DE RESERVA CORONARIA
- . ECOCARDIOGRAFÍA 3D

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos de utilidad pronóstica tras IAM.

1.4.1.1. Parámetros convencionales

El estado de la función ventricular es el índice objetivo con mayor valor pronóstico en el paciente con un episodio de IAM (24). En tiempos pasados la evaluación del estado funcional del VI en los pacientes agudos, revestía importantes dificultades, al tener que recurrir para su valoración a técnicas invasivas de cateterismo cardíaco.

1.4.1.1.1. Volúmenes ventriculares y fracción de eyección

La ecocardiografía, ya desde sus comienzos con las técnicas modo B y M, se mostró como un método incruento y reproducible en la evaluación de la función ventricular. En el momento actual podemos aseverar que la ecocardiografía, con sus diferentes modalidades, es la técnica de elección para la evaluación de la FEVI a la cabecera del paciente con cardiopatía isquémica aguda. Si bien su valoración en la fase subaguda, poco después del IAM podría dar lugar a una infraestimación de la misma debido a la presencia de aturdimiento miocárdico, el valor de la FEVI cuantificada por ecocardiografía en el primer día del IAM es un potente predictor de mortalidad por todas las causas durante el seguimiento (25). La presencia de una FEVI disminuida en la fase precoz post IAM puede ser el resultado del aturdimiento miocárdico con normalización a medio plazo o de una extensa necrosis miocárdica, que conducirá al remodelado del VI y a la disfunción sistólica crónica, por este motivo, diversos trabajos postulan que la estimación de los volúmenes ventriculares: Volumen telesistólico de VI (VTS) o el Volumen diastólico final (VTD) pueden ser predictores más significativos de pronóstico por encima de la FEVI (26). Se han desarrollado distintos métodos para cuantificar los volúmenes y a partir de ellos estimar la FE mediante ecocardiografía. Los métodos monoplanares presentan la ventaja de una aplicación más sencilla pero asumen que los diámetros sagital y transversal del VI son iguales y además no evalúan adecuadamente los volúmenes en presencia de alteraciones segmentarias de la motilidad. Dos

métodos son los habitualmente utilizados: El cálculo por área-longitud (considera que el VI adopta la imagen de un elipsoide) y el método de Simpson (basado en la descomposición de la cavidad ventricular en múltiples cilindros) que se ha convertido en el procedimiento más adecuado para la evaluación de los volúmenes ventriculares y por tanto, de la FE.

1.4.1.1.2. Índice de motilidad segmentaria (IMS/WMS)

Las alteraciones segmentarias de la motilidad son la regla en el paciente con IAM y constituyen la principal limitación de los métodos convencionales para la evaluación de la función ventricular. Se han propuesto diversos métodos de puntuación para hacer una aproximación de la función ventricular global mediante el análisis de del estado de la motilidad en los distintos segmentos ventriculares. En todos ellos se divide la pared del VI en una serie de segmentos y a cada uno de ellos se le aplica una puntuación según su estado funcional: 1 normal, 2 hipocinesia, 3 acinesia y 4 discinesia. La puntuación total se divide por el número de segmentos considerados obteniéndose así un índice que nos da una aproximación semicuantitativa de la función global , siendo normal cuando el índice es de 1 y tanto más afecta cuanto mayor es su valor.

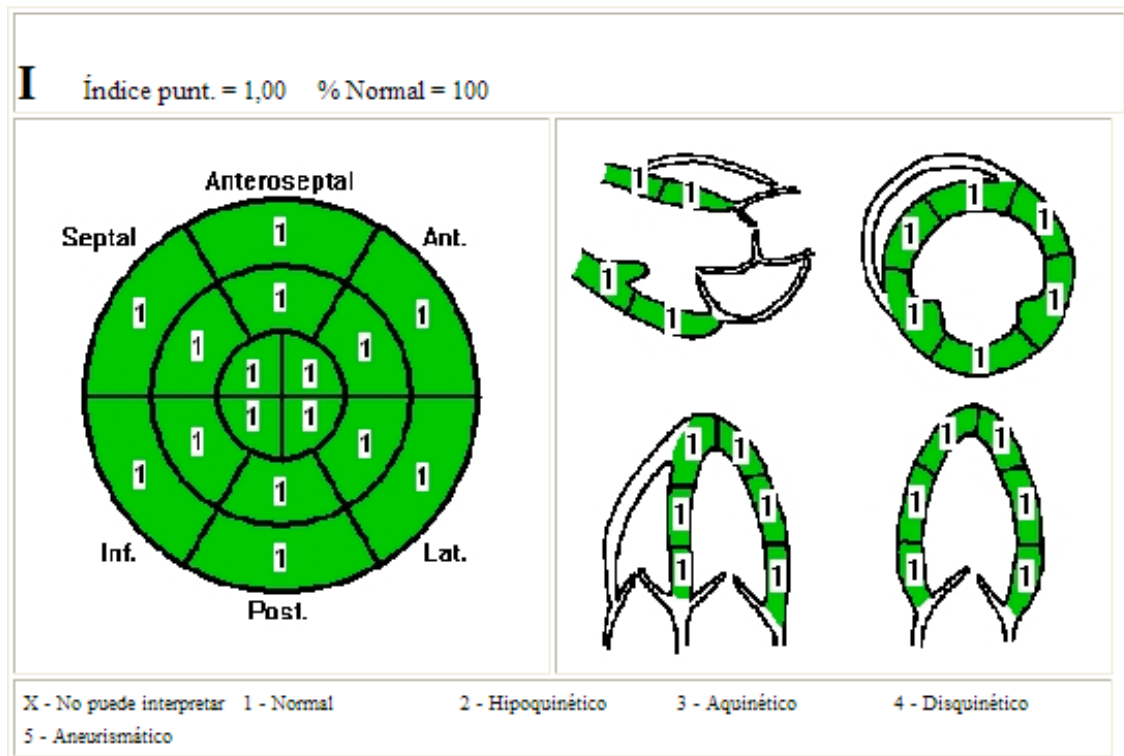


Figura 2. Representación habitual del IMS/WMS en un informe ecocardiográfico sobre un modelo de 16 segmentos.

La evaluación de la función regional proporciona información de gran alcance pronóstico. El IMS/WMS ha demostrado su capacidad como predictor independiente de hospitalización por ICC y de mortalidad (27). Después de un IAM, pueden estar presentes extensas anomalías de la contractilidad regional, pero una vez compensado por la hipercinesia regional de los segmentos normales, la FEVI será (casi) normal; de tal manera que en estos pacientes, este parámetro podría reflejar más exactamente la magnitud del IAM (28).

1.4.1.1.3. Ecocardiografía de estrés con dobutamina: Evaluación de la reserva contráctil

En los pacientes con IAM, la ecocardiografía de estrés (de ejercicio o farmacológica) se puede utilizar para evaluar la isquemia y la viabilidad. El protocolo estándar de estrés con dobutamina (EED) consiste en la infusión continua del fármaco en intervalos de 3 minutos, comenzando con 5 mcg/Kg/min e incrementando a 10, 20, 30 y 40 mcg/kg/min. El empeoramiento del movimiento de la pared durante altas dosis de infusión de dobutamina (DBT) se relaciona con la presencia de isquemia, mientras que su mejoría durante la infusión a dosis bajas (reserva contráctil) indica la presencia de viabilidad (aturdimiento) miocardio. En pacientes con miocardio disfuncionante pero viable, la función regional puede mejorar por el efecto inotrópico de la dosis bajas de DBT (5-10 mcr/kg/min). La sensibilidad (S) y especificidad (E) del test para predecir la recuperación funcional tras un IAM (aturdimiento) alcanzan un 86% y 90% respectivamente (29). En términos cuantitativos, la evidencia de reserva contráctil mediante EED requiere al menos la presencia de un 50% de miocitos vivos en un segmento determinado. El valor pronóstico de la EED en el IAM ha sido ampliamente validado (30). Piérard et al. (31) fueron los primeros en utilizar dosis bajas de DBT para detectar la presencia de reserva contráctil indicativo de aturdimiento, confirmando, que los pacientes con reserva contráctil después de un IAM mostraban mejoría espontánea en la FEVI. Trabajos posteriores han evaluado el valor pronóstico de la detección de viabilidad residual con EED realizado de forma precoz tras el IAM , demostrando que su presencia es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad (32, 33).

Este enfoque, sin embargo, sufre de ser subjetivo y proporciona sólo datos semicuantitativos limitados por la enorme variabilidad intra e interobservador y con una capacidad limitada para detectar los cambios más sutiles. En los últimos

años hemos asistido a una auténtica revolución tecnológica en el estudio de la función regional del VI con el desarrollo del Doppler tisular y speckle tracking. Son métodos cuantitativos que han demostrado superar las limitaciones de los métodos actuales de ultrasonido en la evaluación de los complejos cambios en la función miocárdica regional que se producen en diferentes sustratos isquémicos. A continuación describiremos de forma detallada los conceptos generales de estas técnicas así como su aplicabilidad en los pacientes tras IAM.

1.4.1.1.4. Doppler tisular

La estimación de la velocidad del tejido miocárdico basada en el Doppler tisular (DTI) utiliza los principios conocidos de Doppler espectral y Doppler color (34, 35). A través de la utilización de un denominado “filtro de pared” (Figura 3) que considera la intensidad de la señal y la velocidad podemos distinguir las señales provenientes del tejido y del movimiento del flujo sanguíneo. Mientras que la intensidad de la señal del miocardio es mayor que la de la sangre, la velocidad de la sangre excede las velocidades del miocardio que raramente superan los 15 cm / s. Así pues, el DTI permite un análisis cuantitativo del patrón de movimiento de las paredes cardiacas.

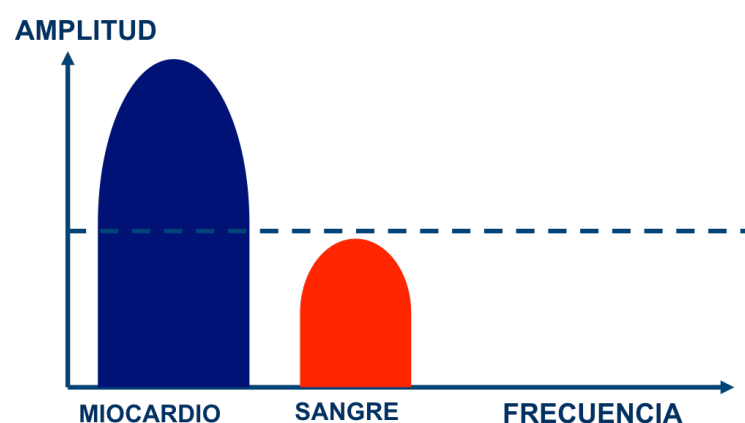


Figura 3. Representación esquemática del funcionamiento del DTI. El empleo de un filtro de pared permite discriminar las señales provenientes del tejido miocárdico.

El cálculo de las velocidades miocárdicas, puede representarse en imágenes convencionales en modo bidimensional. El patrón normal de velocidades del VI se codifica en color según la dirección del movimiento de sus paredes que convergen en sístole y se alejan en diástole, con diferentes graduaciones de color según las velocidades (habitualmente codificadas en rojo las velocidades que se acercan al transductor y en azul las que se alejan). Estas imágenes bidimensionales sirven de soporte para los estudios en modo M o Doppler pulsado, haciendo posible la localización de los puntos de estudio precisos para estas técnicas.

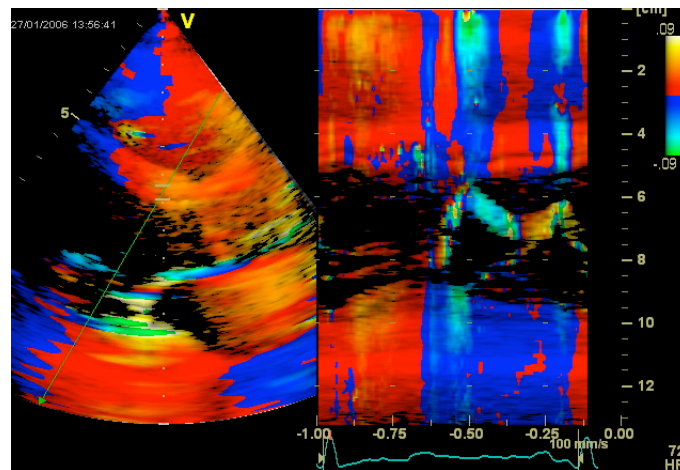


Figura 4. DTI bidimensional (izquierda) y modo M color (derecha) de un miocardio normal.

La utilización del Doppler pulsado de una determinada región de interés mediante la colocación de un volumen de muestra , es probablemente la técnica más utilizada, ya que aporta información sobre la velocidad, el tiempo y la dirección del movimiento de la zona en estudio, permitiendo el análisis cuantitativo de las velocidades miocárdicas a lo largo del ciclo cardiaco. La obtención de la curvas puede realizarse en tiempo real o a través de paquetes ecocardiográficos de software que permiten su obtención off-line.

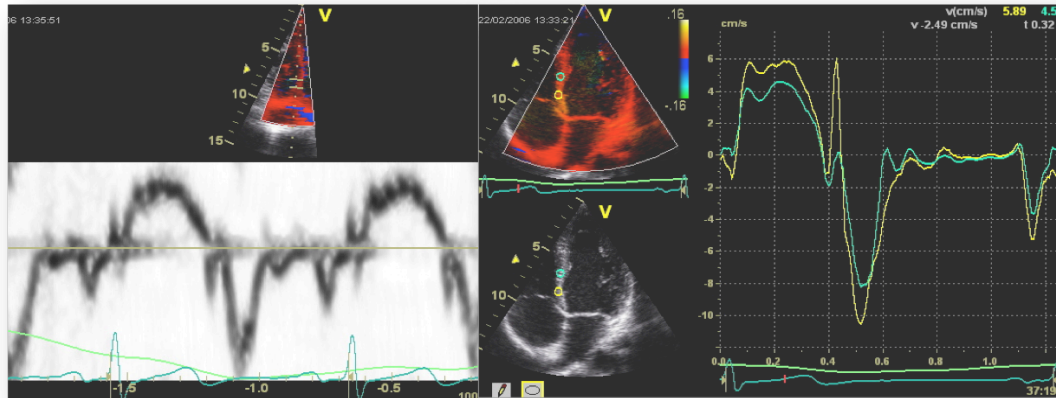


Figura 5. DTI pulsado espectral on -line (izquierda) y off-line (derecha).

El DTI se ha desarrollado como una nueva herramienta cuantitativa para la evaluación de la función sistólica y diastólica. A partir del análisis de velocidad, determinados parámetros han demostrado ser útiles para predecir el pronóstico a largo plazo, en particular, S_m , E_m , y E / EA . El uso de los valores de umbral de E_m ($\leq 3 \text{ cm / s}$) y E / Ea (≥ 15) proporcionan información pronóstica adicional e independiente en variedad de miocardiopatías (36). Su análisis permite evaluar la presencia de viabilidad tanto en reposo como durante la estimulación con DBT (37). La cuantificación de la función regional mediante DTI es capaz de complementar el análisis visual del movimiento. La capacidad para aumentar la velocidad del tejido con el estrés corresponde a la presencia de reserva contráctil del miocardio (38). El DTI en modo M y el Doppler pulsado en combinación con la estimulación con DBT ha demostrado poseer una alta S para la predicción de disfunción reversible en el contexto del post IAM (39-41). Si bien el DTI constituye una herramienta adicional en el estudio de la función miocárdica regional de valiosa utilidad, presenta algunas limitaciones que dificultan su aplicabilidad. La primera de ellas está relacionada con el hecho de que las velocidades en un segmento miocárdico, están determinadas por la función de otros segmentos adyacentes, de tal manera que si un segmento

presenta una contractilidad reducida, si los adyacentes son normales, estos últimos arrastran al segmento enfermo (lo que ha venido a denominarse “tethering”). La velocidad de una región específica del ventrículo izquierdo no diferencia entre contracción activa y movimiento pasivo. En particular, las velocidades basales están deprimidas si los segmentos apicales presentan alteración de la función y el segmento basal pueden tener velocidades casi normales en el caso de la función apical normal, pero deterioro de la función basal debido a los efectos de la inmovilización de los segmentos ubicados más apicalmente. Por otra parte, existe otra limitación fundamental inherente al efecto Doppler: La dependencia angular, por lo que sólo podemos estudiar aquellas regiones que estén alineadas con el haz de ultrasonidos. Estas dos limitaciones, junto con la complejidad añadida de los movimientos de rotación y traslación del miocardio pueden influenciar en gran medida en la estimación de las velocidades.

1.4.1.2. Nuevos parámetros ecocardiográficos: Deformación miocárdica

1.4.1.2.1. El concepto de deformación miocárdica

Al considerar las diferentes modalidades de la ecocardiografía, la distinción entre el movimiento y la deformación es importante. El desplazamiento y la velocidad son movimiento. Strain (S/ϵ) y Strain rate (Sr) son medidas de deformación. Estos dos últimos parámetros, han revolucionado el estudio de la función regional miocárdica mediante ecocardiografía y constituyen uno de los pilares de esta tesis doctoral por lo que se describirán de forma detallada a continuación.

. S/ϵ refleja una medida de DEFORMACIÓN de un objeto con respecto a su longitud original, por tanto es adimensional y se expresa en porcentaje (%). El concepto es complejo pero puede describirse por la fórmula de Lagrange (Figura 6): Donde ϵ es el Strain, L_0 = la longitud de línea base y L es la longitud instantánea en el momento de la medición. Por convención, cuando un objeto se alarga o estira su deformación se expresará como positiva y cuando se acorta como negativa.

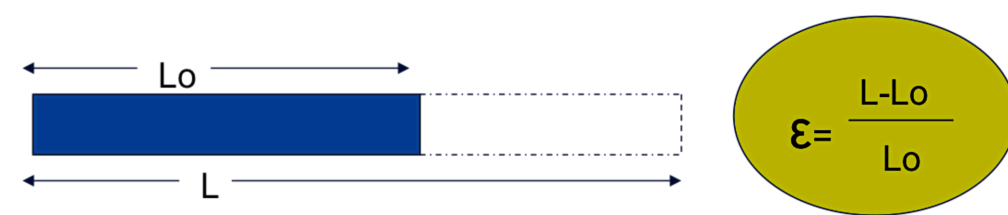


Figura 6. ϵ = Strain, L_0 = longitud de línea base, L = longitud instantánea en el momento de la medición.

. S_r hace referencia a la VELOCIDAD A LA QUE LA DEFORMACIÓN SE PRODUCE (Strain por unidad de tiempo) y se expresa en s^{-1} . La velocidad al igual que el S/ϵ será negativa durante el acortamiento y positiva en la elongación. Por tanto dos objetos pueden tener la misma cantidad de deformación pero diferentes velocidades de deformación.

Los objetos tridimensionales pueden deformarse en tres ejes distintos. Por lo tanto, puede haber más de un componente del S/ϵ y S_r . La dirección básica en tres dimensiones viene dada por un sistema de coordenadas. El término S/ϵ para describir la deformación miocárdica fue utilizado por primera vez en relación con el corazón por Mirsky y Parmley (42). El corazón también tiene tres componentes principales (FIGURA 7), pero las direcciones hacen referencia con el sistema más común de coordenadas utilizado en el corazón: Longitudinal, circunferencial y transmural. (El término "radial" se utiliza a menudo para describir la dirección transmural).

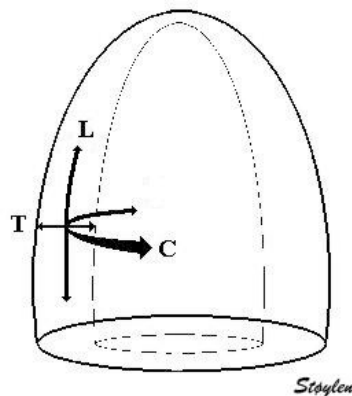


Figura 7. En el corazón, las direcciones habituales son longitudinal, radial (transmural) y circunferencial, como se muestra a la izquierda. en la sístole, hay acortamiento longitudinal, engrosamiento transmural y acortamiento circunferencial. Reproduced with permission from: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate>

Así pues cuando utilizamos distintos términos nos referimos a:

. S/ϵ sistólico longitudinal = acortamiento sistólico longitudinal.

. S/ϵ radial= engrosamiento de la pared.

La teoría de la disposición anatómica de las fibras miocárdicas elaborada por Torrent Guasp se basa en la agrupación de las fibras musculares, que constituyen el miocardio ventricular en una banda continua que se enrolla en una doble hélice (43). Estas fibras se disponen de una forma realmente compleja. En esencia, con respecto a la musculatura del VI podemos decir que se organiza en: Una capa superficial donde llevan una trayectoria oblicua o espiroidea hasta la punta del corazón. Son fibras comunes sin solución de continuidad entre el ventrículo derecho y el izquierdo. La capa media se asemeja a un esfínter muy grueso con sus fibras en disposición transversal abrazando todo el ventrículo y una capa profunda próxima al endocardio y que constituyen el grosor de las distintas trabéculas de la pared interna. Se originan a partir de las fibras superficiales en la punta del corazón y ascienden en vertical (longitudinal) hasta el esqueleto fibroso cardiaco donde se anclan. De esta forma las fibras profundas y superficiales forman una cinta que se origina y termina en el esqueleto cardiaco. La dirección predominante de las fibras es diversa, y varía en todo el espesor del corazón, estando las fibras de la capa intermedia dispuestas circularmente, mientras que en las capas endo y epicárdicas, aunque ordenadas helicoidalmente, predomina el componente longitudinal.

Las fibras longitudinales son las responsables del acortamiento longitudinal, y cualquier proceso que afecta principalmente a estas fibras (por ejemplo, la isquemia subendocárdica), se traducirá en una reducción de este acortamiento. También es cierto que el trabajo de eyección (volumen sistólico y la FE) está estrechamente correlacionada con la deformación longitudinal. De hecho, el acortamiento longitudinal puede explicar la mayor parte (pero no

absolutamente todo) del volumen sistólico. Esto se debe principalmente al trabajo de las fibras longitudinales (o el componente longitudinal de las fibras en espiral), tanto en el endo y epicardio y representa el trabajo principalmente isotónico. Esto es lo que medimos por el desplazamiento longitudinal, la velocidad y las medidas de deformación longitudinales.

El S/ϵ radial hace referencia al engrosamiento de la pared. A medida que el ventrículo se acorta, la pared tiene que engrosarse con el fin de mantener el volumen, como el miocardio es incompresible, el engrosamiento total de la pared refleja la función de acortamiento.

El S/ϵ circunferencial hace referencia al acortamiento circunferencial del miocardio que aumenta desde epicardio (cerca de cero) hasta al endocardio (siendo máxima).

1.4.1.2.1. Estimación de los parámetros de deformación mediante Doppler tisular

A partir de la imagen de velocidad, se pueden obtener los parámetros de deformación (S/ϵ y Sr). El Sr debe ser entendido como una gradiente de velocidad (derivada espacial de velocidad) y el S/ϵ como un gradiente de desplazamiento (derivada espacial de desplazamiento) (44).

Los diferentes parámetros obtenidos a partir de la velocidad miocárdica son:

. **Desplazamiento:** obtenido a partir de la integración temporal de la velocidad:

$$d = \int v \, dt$$

donde d describe el movimiento de la región miocárdica incluida en el volumen de muestra que se acerca o se aleja del transductor.

. **Sr :** Derivación temporal de S/ϵ . A partir de la imagen de Doppler tisular codificado en color, se puede calcular el Sr como la diferencia de velocidad entre dos regiones o muestras:

$$Sr = \frac{V2 - V1}{r}$$

. **S/ϵ :** se calcula a partir de la integración temporal de Sr .

$$S/\epsilon = \int Sr \, dt$$

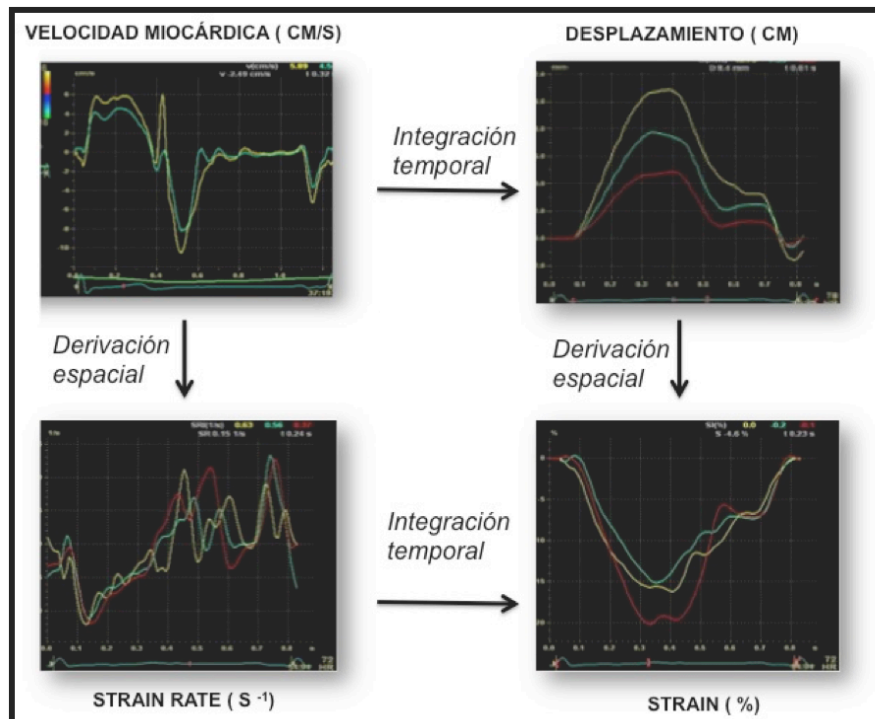


Figura 8. Determinación de la velocidad, el desplazamiento, el s/ϵ y el sr miocárdicos mediante DTI codificado en color .

De esta manera podemos obtener los parámetros de deformación longitudinal a través de planos apicales del VI y de deformación radial mediante planos sagitales como se muestra a continuación:

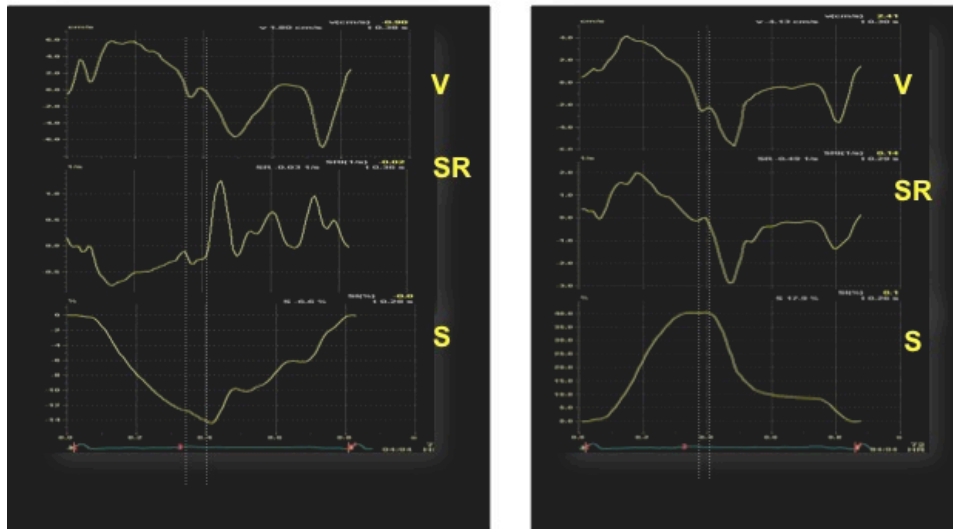


Figura 9. Determinación de las curvas de velocidad, s/ϵ y sr longitudinal (izquierda) y radial (derecha).

Aunque la estimación de los parámetros de deformación mediante esta técnica ha sido ampliamente validada en estudios experimentales frente a la sonomicrometría y resonancia magnética (45) presenta limitaciones, la más importante inherente al Doppler. La dependencia en el ángulo de insonación de la técnica limita la medida de estos parámetros en los segmentos apicales y en las direcciones radial y circunferencial. Particularmente, el movimiento radial y circunferencial sólo puede evaluarse en las imágenes de eje corto y en los segmentos con dirección de movimiento a lo largo del haz de ultrasonido. Para poder medir estos parámetros en diferentes regiones y direcciones, se debe adquirir las imágenes alineando la dirección del movimiento con el haz de ultrasonidos. Si bien la mayoría de los sistemas incluyen una corrección automática de la línea de base (*drift compensation*), la integración usada para calcular desplazamiento y S/ϵ puede resultar en un cambio en la línea de base y ocasionar la medida errónea de estos parámetros. La necesidad de una elevada resolución temporal compromete su resolución espacial. Estas consideraciones, junto con la presencia de ruido, reverberaciones, aliasing y los problemas de resolución lateral limitan la aplicabilidad y reproducibilidad de la técnica (46).

1.4.1.2.3. Deformación basada en speckle tracking

“Speckle-tracking echocardiography” o también llamado “Strain en dos dimensiones” o “Strain 2D” (S2D) es una técnica ecocardiográfica de reciente desarrollo que analiza el movimiento y la deformación miocárdica mediante el seguimiento de marcadores acústicos naturales (Speckles) a través de imágenes bidimensionales. Desde las primeras aproximaciones basadas en técnicas de registro elástico (47, 48) el avance tecnológico ha sido vertiginoso, permitiendo su implementación en los equipos ecocardiográficos. El algoritmo de procesamiento de las regiones de interés definidas por el usuario, se realiza a través del análisis de bloques de aproximadamente 20 a 40 píxeles que contienen patrones estables que se describen como " patrones moteado" o “huellas dactilares”. Estos marcadores se distribuyen de manera más o menos uniforme en el miocardio. Así, realizando un seguimiento consecutivo “frame a frame”, se estima la distancia entre dos pixeles mediante un algoritmo de suma de diferencias absolutas, independiente del ángulo de insonación.

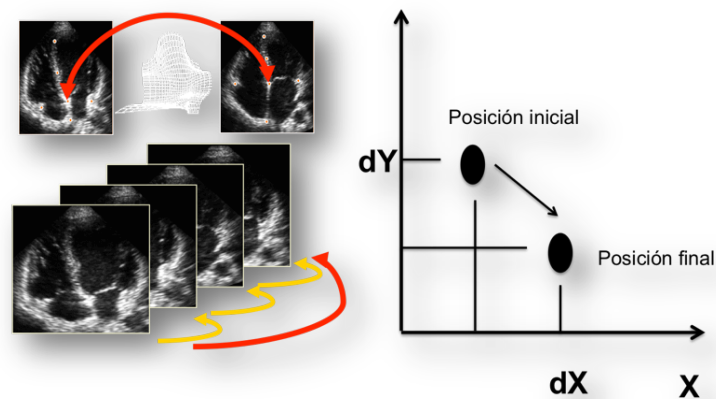


Figura 10. Esquema representativo del algoritmo utilizado por S2D. *Adaptado de Ledesma-Carbayo et al. (47).*

Al rastrear el desplazamiento de speckles durante el ciclo cardíaco, se evalúa la deformación del miocardio en tres direcciones espaciales: longitudinal, radial y circunferencial, además, de ofrecer una evaluación de la dirección y velocidad de rotación del VI (49-51).

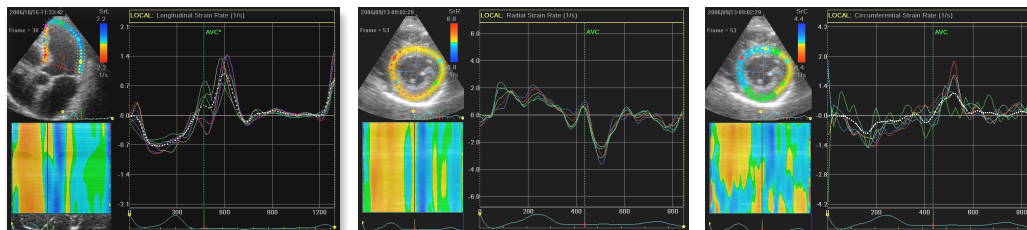


Figura 11. Curvas representativas del Sr longitudinal (izquierda), radial (centro) y circunferencial (izquierda) mediante S2D.

Existen numerosos parámetros que pueden derivarse de esta técnica, algunos de los cuales son de difícil interpretación cuya utilidad clínica aún no ha sido bien establecida. Además del S/ϵ y Sr en las tres direcciones espaciales (longitudinal, radial y circunferencial) podemos obtener:

-Torsión y Twist: Son el resultado del deslizamiento en el plano circunferencial-longitudinal durante la eyección, de tal manera que durante la misma, cuando valoramos el VI desde el ápex, éste gira en sentido de las agujas del reloj y la base lo hace en sentido contrario. Términos tales como la rotación, giro, y torsión son a menudo utilizados indistintamente, generando confusión, sin embargo cuando utilizamos el término *Rotación* hacemos referencia a la rotación del VI visto desde el extremo apical y se define como el ángulo (en grados o radianes) entre las líneas radiales que unen el centro de ese plano específico de corte transversal a un punto específico de la pared miocárdica al final de la diástole o en cualquier otro momento durante la sístole. La diferencia absoluta de la rotación del VI de ápex a base (grados o radianes) se define como

el ángulo neto de giro o *Twist*. El término *Torsión* debe ser utilizado para definir el gradiente en el ángulo de rotación de base a ápex a lo largo del eje longitudinal del VI y se expresa en grados/centímetro o radianes/metro. Pueden obtenerse las derivadas temporales del twist o torsión (tasa de torsión, tasa de twist...) si bien su uso no es uniforme en la literatura.

-*Untwisting*: La torsión del VI durante la eyección, genera un almacenamiento de energía potencial, que con el inicio de la relajación se libera como si las fibras miocárdicas se “desenrollaran”, generando un fenómeno de succión que se considera fundamental en el fenómeno de relajación activa del miocardio. La velocidad de *Untwisting* se ha convertido en un parámetro muy atractivo en el estudio de la función diastólica fundamentalmente en la fase de relajación isovolumétrica.

Metodológicamente, la adquisición de imágenes necesarias para una correcta evaluación de la deformación por S2D no difiere en gran medida de un estudio ecocardiográfico convencional, si bien existen algunas consideraciones técnicas que merecen ser tenidas en cuenta. La primera de ellas hace referencia al número de imágenes por segundo (o frame rate) necesario para un correcto análisis posterior. A diferencia de las técnicas de deformación basadas en DTI que requieren una elevada resolución temporal, el frame rate óptimo se encuentra entre 60-110 frames / segundo, que supone un adecuado equilibrio entre la resolución espacial y temporal. Aunque una muy buena calidad de la imagen o ventana ecocardiográfica no es estrictamente necesaria para un correcto análisis, hay que prestar atención a una adecuada adquisición de los planos apicales y transversales, para una correcta evaluación de la deformación en sentido longitudinal, se requieren planos convencionales 4, 3 y 2 cámaras desde la ventana apical y para la evaluación de la deformación radial y circunferencial, torsión, twist y untwisting, es necesaria la adquisición de ejes cortos transversales paraesternales que incluyan los planos en la porción basal

del VI (a nivel de la válvula mitral) y plano apical. Tras una correcta adquisición, se requiere un postprocesado de las imágenes, que va a diferir según la tecnología y software empleado. Por norma general, aunque depende del software empleado por las distintas compañías comerciales, se realiza de forma automática o semiautomática el trazado del borde endocárdico, generándose una segmentación del mismo en distintas regiones de interés que corresponden a los segmentos miocárdicos.

Tras la segmentación del miocardio, debe identificarse el evento temporal imprescindible para una correcta interpretación de los trazados: el cierre de la válvula aórtica (CVAo). Tras una correcta identificación del CVAo, se generan las curvas correspondientes a los distintos parámetros a analizar a lo largo del ciclo cardiaco. Así podemos calcular los valores sistólicos máximos de forma independiente para cada segmento. Estos valores pueden representarse en imágenes paramétricas en un mapa polar a modo de “ojo de buey” para una más fácil localización topográfica e interpretación.

También pueden obtenerse parámetros globales entre los que destacan el Strain longitudinal global (SLG) que corresponde a la media de los valores sistólicos máximos de todos los segmentos. Es un parámetro clínico muy valioso que se obtiene de una manera precisa y reproducible y que se ha convertido en una nueva medida de la función global del VI comparable a la FE (53) .

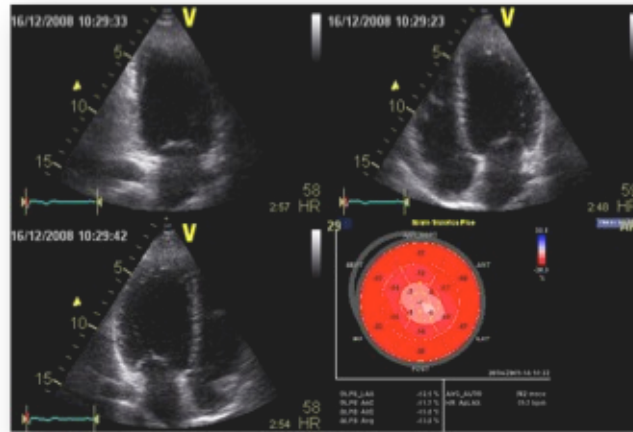


Figura 12. Imagen En “Ojo De Buey” representativa Del S/ε longitudinal de los 16 segmentos miocárdicos y la obtención del SLG.

Si bien el S2D se ha convertido en la técnica más empleada para el estudio de la deformación miocárdica mediante ecocardiografía, presenta también algunas limitaciones importantes, sobre todo derivadas de la variabilidad entre los distintos equipos y software de análisis empleado. La tabla 3 resume las principales ventajas e inconvenientes de ambas técnicas.

	TDI	SPECKLE TRACKING
VENTAJAS	Alta resolución temporal y espacial Bien validada Análisis Online y Offline	No dependencia angular Deformación en varias dimensiones Strain regional y global Reproducibilidad Procesado semi-automático
INCONVENIENTES	Dependencia angular Deformación en una dimensión Procesado manual Segmentos apicales difíciles de evaluar Strain regional	Menor resolución temporal Menor resolución espacial Resolución lateral mas limitada que la axial Seguimiento automático debe ser confirmado manualmente

Tabla 3. Resumen de las principales ventajas e inconvenientes del DTI y el S2D en la evaluación de la deformación miocárdica

1.4.1.2.4. Utilidad de los parámetros de deformación en el IAM

Aunque el empleo de las técnicas de deformación juega un importante papel en el diagnóstico y tratamiento de prácticamente cualquier enfermedad que afecta el miocardio, sin duda, su mayor potencial radica en la detección de la cardiopatía isquémica. El predominio de las fibras longitudinales en el subendocardio (el más susceptible a la isquemia) propicia que el estudio de la deformación longitudinal y la detección de la disfunción sistólica subclínica sea de gran utilidad para la detección de enfermedad coronaria.

Los parámetros de deformación longitudinal se reducen en los pacientes con IAM (54), estando estrechamente correlacionados con el tamaño del mismo y con la FE (55, 56). Son capaces de predecir la respuesta a las estrategias de reperfusión (57, 58) , el remodelado ventricular, así como la aparición de eventos clínicos (59). Un punto de corte de S/ϵ de -13% y de S_r -0,8 s⁻¹ han demostrado ser capaces de identificar los segmentos miocárdicos implicados en pacientes con un primer IAM con una S y E del 85% (60).

La evaluación de la viabilidad miocárdica en base a las anomalías de la motilidad segmentaria durante el EED a dosis bajas es subjetiva y a menudo difícil . Los parámetros de deformación pueden ser útiles para identificar la presencia de miocardio viable durante el estrés. El miocardio aturdido presenta una reducción del S_r sistólico que puede mejorar con la infusión de DBT (60). El aumento del S_r sistólico $\geq 0,23$ s⁻¹ con dosis bajas de DBT tuvo una S y E del 83 % y 84 %, respectivamente, para la detección de miocardio viable utilizando 18F-fluorodeoxiglucosa-PET como gold-standard (61). Los parámetros de deformación poseen un valor incremental durante el EED a dosis bajas para predecir la recuperación funcional tras la revascularización en pacientes con IAM previo sobre la valoración aislada del IMS/WMS (62).

Más allá de los parámetros longitudinales, los parámetros de deformación

radial han demostrado su utilidad. Estudios de oclusión-perfusión coronaria para detectar la presencia de viabilidad miocárdica con la histología (tinción TTC) y parámetros de deformación han demostrado que aquellos segmentos con superficie superior al 50 % de necrosis presentan menor S/ϵ radial sistólico y circunferencial que aquellos con grados menores o sin infarto. Un S/ϵ radial sistólico $< 2\%$ tuvo S y E de 88 % y 95 % para la detección de zonas infartadas $> 50\%$ (63). Estudios que comparan los parámetros de deformación radial vs CRM para predecir la recuperación funcional tras la revascularización muestran que un punto de corte de 17,2 % para S/ϵ radial , predice con gran precisión (ABC 0,859), similar a la CRM (ABC 0,874) la presencia de viabilidad y que la combinación del S/ϵ y el realce tardío con CRM mejora la capacidad diagnóstica (ABC 0,861) y su valor predictivo (64, 65).

La valoración del SLG se ha establecido también como un parámetro predictor de mejoría de la FE tras el IAM. Un punto de corte $\geq 13,7\%$ posee una S y E del 86% y 74%, respectivamente para predecir un incremento $\geq 5\%$ de la FEVI al año de seguimiento (66).

La valoración de la transmuralidad de la necrosis tras un IAM tiene importantes implicaciones pronósticas. El comportamiento de los parámetros de deformación radial según la extensión de la necrosis y su respuesta a la infusión de DBT ha sido valorado en condiciones experimentales. En condiciones normales, la deformación del miocardio que presenta una necrosis no transmural se encuentra reducida, si bien presentará una respuesta bifásica tras la estimulación con DBT (El Sr aumenta a dosis bajas y empeora a dosis altas). Sin embargo el miocardio que presenta una necrosis transmural presentará valores disminuidos de forma basal y no se objetivará un incremento de la deformación tras la infusión de DBT (67). En estudios comparativos con CRM, los parámetros de deformación longitudinal han demostrado una buena capacidad diagnóstica para detectar la transmuralidad de la necrosis. Un Sr $> -$

0,59 s⁻¹ es capaz de detectar la presencia de necrosis transmural con una S y E de 90,9% y 96,4% respectivamente y un Sr > -1,26 s⁻¹ discrimina la necrosis subendocárdica del miocardio normal con una S y E del 81,3% y 83,3% respectivamente (68).

La utilidad del S/ε y Sr mediante S2D para evaluar la transmuralidad de la necrosis valorada mediante CRM y EED en cardiopatía isquémica crónica también ha sido valorada en estudios experimentales y clínicos. Los segmentos con necrosis transmural presentan menor deformación circunferencial que los subendocárdicos y el miocardio normal, sin embargo ni los parámetros de deformación longitudinal ni radial fueron capaces de discriminar entre infartos transmurales y no-transmurales, aunque si entre los subendocárdicos y el miocardio normal. Sin embargo distintos puntos de corte se han establecido para identificar la presencia de necrosis transmural. Así pues un S longitudinal de -4,5%, S radial 16,5% y S circunferencial de -11% permiten su identificación con valores razonables de S y E (69, 70).

La utilidad de parámetros de deformación global (SLG) para estimar el área de necrosis en comparación con la CRM también ha sido evaluada, ya sea con DTI o S2D. EL SGL tiene el potencial de identificar el tamaño del infarto y la extensión transmural de la cicatriz miocárdica y , por tanto, la medida de miocardio no viable. Puntos de corte de -13,8% ha demostrado correlacionarse con grados de necrosis extensos (> 12% del miocardio) (71).

Desde un punto de vista pronóstico, si bien los parámetros ecocardiográficos tradicionales están directamente relacionados con la supervivencia y el pronóstico en los pacientes con IAM, los parámetros de deformación solo se habían asociado con subrogados de resultado clínico. Sin embargo, Park et al. (59) estudiaron 50 pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria evaluando la deformación longitudinal tanto por TDI como con S2D en siete

segmentos ventriculares relacionados con el territorio vascular de la arteria descendente anterior izquierda demostrando que ambas técnicas son predictores independientes de remodelado de VI, muerte e ICC durante el seguimiento, confirmada en estudios de mayor tamaño como el VALIANT (más de 600 pacientes) donde el S/ε y S_r han demostrado ser predictores independientes de mortalidad (72).

1.4.2. Cardioresonancia

En los últimos años, la CRM ha asumido un papel primordial en la valoración de la viabilidad miocárdica, ya que posee la habilidad para evaluar todos los eventos participantes en la cascada isquémica. Más que una técnica sencilla, consiste en muchas técnicas que pueden ser realizadas separadamente. Su excelente resolución espacial permite valorar la morfología, función ventricular y reserva contráctil facilitando la evaluación seriada del remodelado ventricular tras el evento isquémico. El evento más precoz en esta cascada isquémica, como los defectos subendocárdicos de perfusión pueden detectarse a través de la perfusión en primer paso tras la administración de contraste, y lo que ha supuesto la aportación más importante, la visualización de las áreas de necrosis miocárdica, puede realizarse a través de las técnicas de realce tardío con Gadolinio (Gd-CRM) .

1.4.2.1. Identificación de la necrosis mediante realce tardío de Gadolinio.

La identificación de la viabilidad, separando el miocardio aturdido o hibernado del necrótico puede realizarse desde distintos abordajes. Si bien la identificación de la necrosis no debe considerarse como el único criterio de viabilidad, es en este punto donde la CRM ha adquirido el protagonismo respecto al resto de las técnicas de imagen. No sólo porque tiene la capacidad de visualizar el tejido miocárdico con resolución milimétrica, si no porque permite valorar la presencia, localización y extensión del infarto agudo y crónico mediante la técnica de realce tardío tras la administración de un contraste extracelular como el Gadolinio. Es bien sabido que el miocardio salvado depende de la transmuralidad de la necrosis (73), y desde que se pusiera de manifiesto la excelente correlación de las zonas de realce con la extensión del infarto determinada histológicamente (74), han sido numerosos los trabajos que han demostrado que la evaluación de la transmuralidad de la necrosis mediante esta técnica predice la respuesta a la revascularización coronaria en distintos escenarios clínicos. En el contexto de la enfermedad coronaria crónica, la utilidad de la Gd-CMR radica en que la transmuralidad está inversamente relacionada con la probabilidad de recuperación funcional tras la revascularización a medio plazo, de tal modo que en aquellos segmentos en los que la necrosis abarca más de un 50% del grosor miocárdico la probabilidad de recuperación a largo plazo es menor a un 10% (75). Estos hallazgos se han puesto de manifiesto en estudios a más largo plazo (76) y en otros contextos como el IAM, en los que la determinación de la necrosis permite predecir la mejoría de la función regional (77-79). Más allá de la recuperación funcional regional, la aportación adicional radica en la capacidad de predecir la disfunción ventricular y el proceso de remodelado ventricular mediante esta técnica. La aplicabilidad del realce tardío como predictor de la recuperación global y

regional está sólidamente demostrada, poniendo de manifiesto la superioridad de la determinación del tamaño del infarto como predictor de eventos frente a la FEVI o los volúmenes ventriculares (80, 81). Una de las limitaciones principales de esta técnica consiste en que, si bien es una herramienta muy potente por sí sola para predecir viabilidad, su poder de predicción está limitado cuando la transmuralidad es intermedia (75). En este sentido, la evaluación de otros parámetros mediante CMR estableciendo una estrategia combinada se está convirtiendo a la luz de las últimas publicaciones en el mejor abordaje.

1.4.2.2. Cardioresonancia de estrés con dobutamina. El valor de una estrategia combinada.

La capacidad diagnóstica de la CRM con DBT es al menos comparable (y superior en los casos de mala ventana acústica) con otras técnicas de imagen clásicas como la ecocardiografía de estrés. Si bien presenta una alta S (88%) y E (87%) para detectar zonas de viabilidad en comparación con técnicas isotópicas (82), conviene tener en cuenta que esta sensibilidad cae llamativamente cuando utilizamos como gold-estándar la mejoría de la FEVI tras la revascularización (83). Pero la utilidad de esta modalidad, más que por sí sola, recae en la información adicional que supone a la evaluación de la transmuralidad de la necrosis de forma aislada. Así en los casos de necrosis intermedia, fundamentalmente cuando es <50% la evaluación adicional de la reserva contráctil con dosis bajas de DBT mediante CRM permite predecir la recuperación funcional con mayor fiabilidad (84, 85).

1.4.2.3. Evaluación de la obstrucción microvascular y edema miocárdico.

Tanto los estudios de perfusión en primer paso tras la administración de contraste así como el realce tardío con Gadolinio permiten identificar el fenómeno de obstrucción vascular (86, 87),(17). La visualización de áreas de hipoatenuación dentro de las zonas de realce son características del fenómeno de no-reflujo (18). Mediante ambas técnicas se ha demostrado que la detección de obstrucción microvascular es un predictor independiente de complicaciones y remodelado ventricular tras un IAM (88). En este mismo sentido, y relacionado con las alteraciones que sufre el miocardio a pesar de una revascularización efectiva y temprana, recientemente, han salido a la luz nuevos parámetros a tener en cuenta gracias a la capacidad que posee la CRM para la caracterización del tejido miocárdico. La utilización de secuencias potenciadas en T2 (T2-weighted) permiten la visualización del edema miocárdico (que se ha venido a denominar área en riesgo) y en combinación con las secuencias de realce tardío determinar el miocardio con daño irreversible (necrótico) del salvado (en riesgo-necrótico) (89). (FIGURA 12).

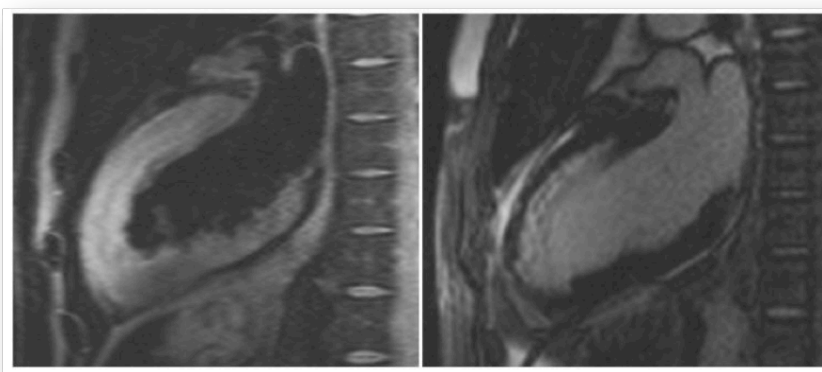


Figura 12. Izquierda: Imagen T2-weighted de un paciente con un IAM reperfundido mediante angioplastia primaria que muestra el edema (área en riesgo). Derecha: realce tardío del mismo paciente que demuestra una necrosis no-transmural.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GENERALES

La presente tesis se centra en la utilidad de los parámetros de deformación evaluados mediante ecocardiografía en la estimación de la viabilidad miocárdica tras el IAM. Aunque muchos estudios han informado de su exactitud diagnóstica, sólo unos pocos han examinado su valor pronóstico adicional más allá de las herramientas diagnósticas establecidas para la evaluación de los pacientes tras un IAM (CRM y EED).

El empleo de Gd-CRM para la estimación de la transmuralidad de la necrosis se ha convertido en la técnica de referencia para el estudio de la viabilidad, sin embargo, además de la presencia de necrosis, existen otros indicadores de vital importancia como la presencia de reserva contráctil. Los parámetros de deformación ecocardiográficos poseen el potencial de poder estudiar cada uno de los aspectos implicados en la presencia de viabilidad. No sólo permiten la evaluación de la necrosis, si no también, son capaces de evaluar la función del miocardio salvado residual tanto de forma basal como tras la administración de DBT. Si bien existen estudios previos que demuestran la utilidad de estos parámetros en cada uno de estos aspectos, la mayoría de ellos se centran en el estudio de la viabilidad en la cardiopatía isquémica crónica, es decir más la arteria enfocados a la valoración de la hibernación miocárdica. La utilidad de los parámetros de deformación en el estudio del aturdimiento post- IAM es menos conocida y no existe en la actualidad ninguno de ellos que evalúe su valor diagnóstico incremental en relación con el resto de técnicas diagnósticas de forma conjunta.

Así pues, la finalidad de esta tesis es evaluar la utilidad de la aplicación clínica de esta herramienta en pacientes con IAM tratados con revascularización y repermeabilización de responsable para valorar la presencia de viabilidad y predecir la recuperación de la función contráctil miocárdica durante el seguimiento.

2.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Con la finalidad de demostrar estos aspectos definidos, los objetivos concretos de esta tesis son:

. **OBJETIVO 1:** Evaluar la exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante Doppler tisular para identificar y determinar los diferentes grados de transmuralidad de la necrosis miocárdica en comparación con la técnica de referencia: Gd-CRM y predecir su potencial recuperación funcional.

. **OBJETIVO 2:** Evaluar la exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante speckle tracking en la valoración de la transmuralidad y tamaño de la necrosis miocárdica a través en comparación con la técnica de referencia: Gd-CRM y determinar los parámetros con mayor rendimiento diagnóstico para identificar la presencia de potencial recuperación funcional.

. **OBJETIVO 3:** Establecer el valor diagnóstico incremental de los parámetros de deformación estimados mediante speckle tracking para la predicción de la recuperación funcional miocárdica en el IAM reperfundido a los 6 meses y compararlo frente a las técnicas convencionales establecidas: Gd-CRM y EED.

MATERIAL Y MÉTODOS

2. MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación se describe de forma esquemática mediante la siguiente tabla las técnicas de imagen no invasivas evaluadas en cada protocolo.

	DEFORMACION DTI	DEFORMACIÓN S2D	CRM	EED
OBJETIVO 1				
OBJETIVO 2				
OBJETIVO 3				

Tabla 4. Los estudios realizados para la consecución de cada objetivo se representan en la columna de la izquierda. El punto azul corresponde a las técnicas empleadas.

La no simultaneidad de los estudios diseñados para la consecución de estos objetivos obedece a la evolución tecnológica desarrollada e implementada de forma progresiva en la práctica clínica, tanto en los equipos ecocardiográficos como en los estudios de CRM.

A continuación se detallan los métodos empleados para la consecución de los tres objetivos, describiendo posteriormente de forma independiente cada uno de los trabajos desarrollados.

En la primera fase se realizó un estudio para determinar la utilidad de los parámetros de deformación evaluados con DTI en la valoración de la viabilidad miocárdica en pacientes post-IAM. La segunda fase del estudio se llevo a efecto con el objetivo de comparar los parámetros obtenidos mediante S2D, para finalmente realizar un estudio de seguimiento con el objetivo de establecer el valor diagnóstico incremental de estos parámetros.

A continuación se detallan los métodos empleados para la consecución de

los tres objetivos, describiendo posteriormente de forma independiente cada uno de los trabajos desarrollados.

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para el estudio de la aplicación clínica de los parámetros de deformación evaluados en cada uno de los estudios que se presentarán a continuación, se incluyeron prospectivamente pacientes con un primer IAM que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- . Ingreso en la unidad coronaria por un primer SCACEST.
- . Tratamiento de reperfusión con angioplastia (ACTP) primaria o fibrinólisis (TNK) en menos de 24 horas del inicio de los síntomas.
- . Criterios de reperfusión clínica y ECG en el caso de que fueran tratados con fibrinólisis o presencia de TIMI 3 en la coronariografía tras la angioplastia.

Se excluyeron a los pacientes según los siguientes criterios: cirugía previa de revascularización coronaria, shock cardiogénico o alteraciones de la motilidad segmentaria en otro territorio diferente al de la arteria responsable del IAM.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de las técnicas a las que iban a ser sometidos y dieron su consentimiento.

3.2. ESTUDIOS ECOCARDIOGRÁFICOS CONVENCIONALES

Todos los estudios se realizaron mediante un ecocardiógrafo (Vivid 7, GE Vingmed, Horten, Norway) dotado con un transductor de banda ancha multifrecuencia 2.5-3.5 MHz. Todos las proyecciones ecocardiográficas se adquirieron en espiración para minimizar los movimientos cardiacos de traslación. Las mediciones convencionales se llevaron a cabo según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. La función ventricular global izquierda se evaluó con el método de Simpson biplanar, calculando los VTD y VTS del VI, así como la FEVI. En cada paciente, se adquirieron secuencias correspondientes a los planos paraesternales y apicales. La función regional fue valorada a través de un modelo de 16 segmentos con una puntuación de 1 a 4 (1: normal, 2:hipocquinético, 3: acinético, 4: discinético) calculándose el IMS/WMSI como el cociente entre la puntuación obtenida de todos los segmentos entre el número de segmentos evaluados.

3.3. ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS ECOCARDIOGRÁFICOS CON DOPPLER TISULAR

Las imágenes de Doppler tisular se adquirieron desde planos apicales 4, 3 y 2 cámaras usando un ángulo de sector estrecho (30-60º) para cada pared miocárdica asegurando una buena alineación con el haz de ultrasonidos y un elevada resolución temporal (80-180 frames/s). Se adquirieron 3 ciclos consecutivos almacenándose para su posterior análisis off-line mediante una plataforma dedicada (EchoPac 6.3.6 GE).

Mediante el empleo de un modelo de 12 segmentos (4 basales, 4 medios y 4 apicales) se procedió a la colocación de un volumen de muestra de 9.2 mm que aseguró un adecuado compromiso entre la resolución espacial y una

adecuada señal-ruido en cada uno de los segmentos miocárdicos. Después de verificar el seguimiento correcto para cada segmento (con subsecuente ajuste de la región de interés si era necesario) se obtuvieron las curvas de Strain rate longitudinal a lo largo de la fase de eyección determinándose el valor sistólico máximo de Sr longitudinal (Sr S long) en cada uno de los segmentos estudiados

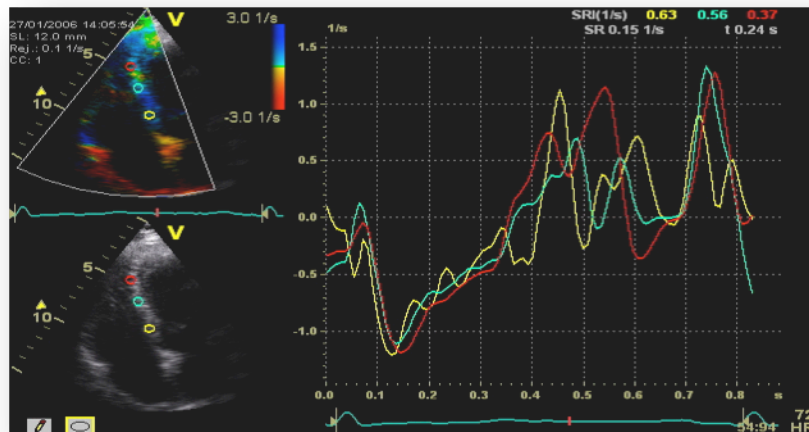


Figura 13. Ejemplo representativo de la estimación del Sr S long mediante la colocación de los volúmenes de muestra en los tres segmentos del septo interventricular

3.4. ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS ECOCARDIOGRÁFICOS CON SPECKLE TRACKING

Las imágenes ecocardiográficas para el estudio de los parámetros de deformación basadas en S2D se adquirieron mediante planos apicales de 4, 3 y 2 cámaras y eje corto medioventricular usando un ángulo de sector estrecho (30-60°) que asegurara un rango de 50-70 frames/s. Las imágenes fueron almacenadas para su análisis off-line mediante un software específico (Echo Pac 10 GE). Mediante el trazado tele-sistólico del borde endocárdico desde las vistas apicales y en el eje corto medioventricular, el algoritmo de trazado automático obtuvo los parámetros de deformación a lo largo del ciclo cardiaco.

Después de verificar el seguimiento correcto para cada segmento (con subsecuente ajuste de la región de interés si era necesario) se obtuvieron las componentes longitudinal (a través de los planos apicales), radial y circunferencial (a través del plano eje corto) del S/ϵ y Sr .

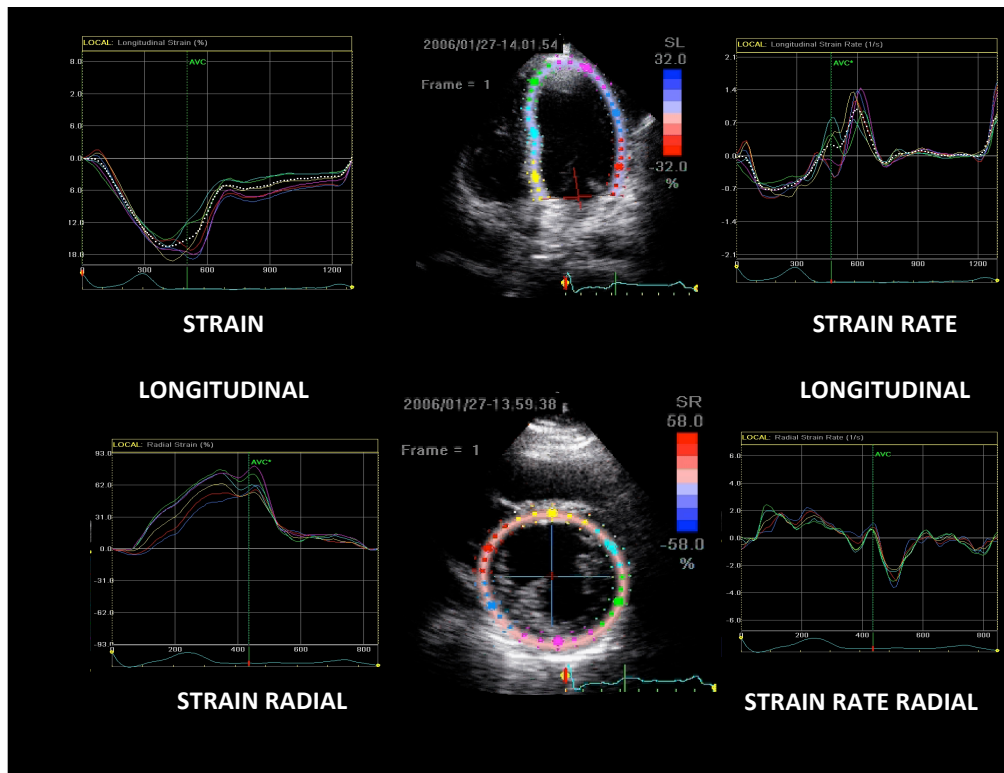


Figura 14. Ejemplo que muestra la obtención de las curvas de S/ϵ y Sr longitudinal (fila superior) y radial (fila inferior) a partir de imágenes convencionales ecocardiográficas en escala de grises.

El Strain longitudinal global (SLG) se determinó usando la técnica denominada AFI (Automated Function Imaging) mediante el uso del mismo software de postprocesado. A través de las imágenes en planos apicales de 4, 3 y 2 cámaras se obtiene una imagen polar paramétrica “ ojo de buey” del S/ϵ sistólico máximo de cada segmento miocárdico. El SGL expresado en porcentaje (%) se obtuvo mediante el cálculo automático de la media de todos los segmentos (16 segmentos).

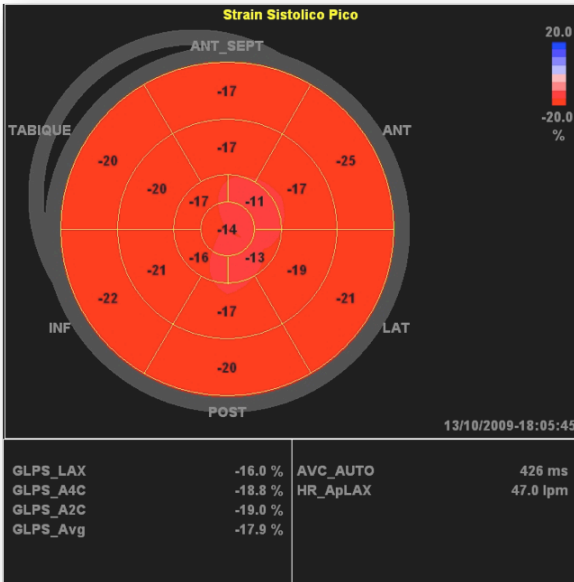


Figura 15. SLG obtenido mediante el cálculo automático a través de AFI. El S/ ϵ sistólico máximo longitudinal de cada segmento se representa en el mapa polar, obteniéndose el SLG (%) de las proyecciones 4, 3 y 2 cámaras de forma individual y el promediado de las mismas.

3.5. ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS CON DOBUTAMINA

Las imágenes de los estudios de estrés con DBT se realizaron con un ecocardiógrafo convencional (Vivid 7, GE Vingmed, Horten, Norway). Tras previo consentimiento informado, se adquirieron planos paraesternal, eje corto, y 3 planos apicales (3, 2 y 3 cámaras) en reposo y en cada estadio durante la infusión de DBT. Se realizó un protocolo de EED convencional para estudio de viabilidad, con infusión de dosis crecientes de DBT a intervalos de 3 minutos comenzando con 5 mcgr/Kg/min hasta 10 mcgr/Kg/min con medición simultánea de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y registro

electrocardiográfico en cada estadio. Para la valoración de los estudios ecocardiográficos, las imágenes fueron almacenadas digitalmente para un análisis posterior. Para su interpretación se utilizó un modelo de 16 segmentos según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, estableciendo una puntuación para cada segmento según el estado de la motilidad segmentaria de 1 a 4 (1: normal, 2:hipocinético, 3: acinético, 4: discinético) estableciendo el IMS/WMSI basal y tras la infusión de la DBT. Se consideró que un segmento miocárdico presentaba reserva contráctil si se objetivaba una mejoría de al menos un grado de la motilidad segmentaria tras la infusión de DBT.

En cada una de las fases del protocolo de estrés se adquirieron planos apicales de 4, 3 y 2 cámaras adicionales con los ajustes previamente descritos en los métodos referentes a la adquisición de imágenes de S2D, para su posterior análisis, obteniéndose los parámetros de deformación longitudinales, S/ϵ y S_r en el estudio basal y en el pico de DBT (10 mcr/Kg/min) para cada segmento miocárdico.

3.6. ESTUDIOS DE CARDIORESONANCIA

Los estudios de CRM se realizaron con un equipo 1.5 T (Siemens, Avanto). Las imágenes se obtuvieron en sincronización con el electrocardiograma y en apnea.

Se obtuvieron los planos en cine en ejes cortos axiales, 4 cámaras y 2 cámaras asegurando planos similares a los obtenidos mediante ecocardiografía para la cuantificación de los volúmenes y la FEVI. (secuencias SSFP , grosor de corte : 8 mm, espacio entre cortes 20 % Matriz: 256x256: campo de visión: 300-

370mm; resolución temporal < 50ms)

Para la detección del edema miocárdico se utilizaron secuencias STIR en los mismos planos que las secuencias de cine (grosor de corte: 8 mm , espacio entre cortes 20 % Matriz: 256x256: FOV : 300- 370 mm ; resolución temporal < 50ms ; tiempo de repetición: 2 intervalos RR; tiempo echo: 100 ms; tiempo de inversión: 170 ms ; ángulo de giro: 160 ° ; ancho de banda, 781 Hz / pixel) .

Finalmente, se utilizaron secuencias de realce tardío para cuantificar el tamaño de la necrosis, obteniéndose 15 minutos después de la administración intravenosa de 0,2 mmol/kg de Gadopentetato de dimeglumina: Magnevist®(grosor de corte: 8 mm, espacio entre cortes 20 %; matriz : 256x256: FOV : 300- 370 mm , tiempo de inversión óptimo para suprimir la señal de miocardio).

Tras la adquisición de las imágenes, un evaluador experimentado analizó las exploraciones de CRM sobre una estación de trabajo (QMASS MR 7.2, Medis Medical Imaging Systems, Holanda), determinándose los siguientes índices:

- . Mediante la delimitación del borde endocárdico y epicárdico telesistólico y telediastólico se determinó el VTD, VTS, FEVI y masa indexada del VI.

- . Determinación cuantitativa, mediante definición manual, de la transmuralidad del edema (%) para cada segmento miocárdico, manifestado por un área miocárdica con una intensidad de señal > 2 desviaciones estándar por encima de la señal del miocardio remoto sano en las secuencias con ponderación T2.

- . Se determinó la transmuralidad de la necrosis (%) para cada segmento miocárdico a través de la captación tardía de Gd (definida como una intensidad de señal > 5 desviaciones estándar por encima de la señal del miocardio sano) así como la determinación del tamaño del infarto: AREA NECRÓTICA (AN:%) mediante definición manual, como porcentaje de la masa del VI que mostraba

captación tardía de Gd.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

.Estadística descriptiva:

Para la descripción de variables continuas con distribución Normal se han empleado estadísticos básicos de tendencia central y dispersión (media \pm error estándar de la media (eem) o desviación estándar (DE)) expresando los parámetros estimados a la población general como intervalos de confianza al 95% (IC 95% calculados por el método exacto). Se realizaron pruebas de normalidad para las distribuciones de las variables rechazándose el supuesto de normalidad cuando la significación alcanzada en la prueba de Kolmogorov-Smirnov tuviera significado $p < 0,005$. Para variables que no se ajustaran a la distribución Normal se han empleado la mediana y el rango intercuartílico (Percentiles P75%-P25%). En las variables cualitativas se ha utilizado la distribución de frecuencias para cada categoría expresada como porcentaje. Se ha utilizado el diagrama de cajas (Box plot) para la representación gráfica de variables cuantitativas. La línea central representa la mediana, y la caja contiene el intervalo intercuartílico (P_{25} - P_{75}) que contiene el 50% de la distribución.

. Tratamiento especial de variables y transformación de variables:

Edad: considerada en años truncados (cumplidos).

Tiempo de seguimiento: calculado en días desde la fecha del procedimiento. Para la transformación a meses se ha considerado que la duración de un mes es 30,5 días.

En aquellas variables que por no ajustarse a la distribución Normal pudieran

quebrantar los supuestos de la regresión lineal se han ensayado transformaciones (exponencial, inversa y logarítmica) cuando ha sido necesario.

.Estadística analítica:

. Análisis univariable:

Para comparación de variables categóricas se emplearon pruebas χ^2 . Para comparación de variables continuas se utilizaron las pruebas t de Student para grupos independientes o para datos apareados según fuera preciso, y en caso de más de 2 categorías el análisis de la varianza. Se realizaron pruebas de correlación lineal entre las variables continuas y cuando no se cumplieron los supuestos de normalidad se emplearon pruebas exactas para las variables categóricas (prueba exacta de Fisher) o test no paramétricos en el caso de variables continuas (U de Mann-White, y Kruskal-Wallis para grupos independientes, y de Wilcoxon para datos apareados).

. Análisis multivariable:

Se utilizaron métodos de regresión logística para el análisis de predictores de viabilidad. Con objeto de controlar factores de confusión y para identificar posibles variables modificadoras del efecto (interacciones) en los modelos multivariados se incorporaron todas aquellas variables de relevancia, evitando la entrada simultánea de variables con correlación importante entre sí para prevenir problemas de colinealidad. Se estudiaron interacciones hasta de 1º grado cuando se consideró necesario. Para el desarrollo de los modelos de análisis se emplearon métodos por pasos tanto para la entrada como para la retirada secuencial de variables. En caso de que modelos diferentes presentaran razones de verosimilitud similares se escogió el más parsimonioso (menor número de variables explicativas) salvo que alguna variable debiera permanecer en el modelo para controlar confusión.

. Relación entre los parámetros de deformación por DTI y S2D y la transmuralidad de la necrosis determinada mediante Gd-CRM.

Las correlaciones entre los parámetros de deformación y los obtenidos por CRM se realizaron con análisis de varianza 1-way ANOVA con contrastes post-hoc para múltiples comparaciones.

Para cada parámetro se calculó el punto de corte que presentaba mayor S, E y su área bajo la curva (ABC) del receptor operativo (ROC) para determinar la presencia de viabilidad de un segmento miocárdico.

. Comparación entre las distintas técnicas (parámetros de deformación, EED y Gd-CRM) para predecir la recuperación funcional durante el seguimiento.

La comparación de la capacidad predictiva de las distintas técnicas se realizó mediante curvas ROC.

.Establecimiento del valor diagnóstico incremental de los parámetros de deformación estimados mediante speckle tracking para la predicción de la recuperación funcional miocárdica los 6 meses en el IAM reperfundido a los 6 meses y compararlo frente a las técnicas convencionales establecidas.

La predicción de la recuperación funcional se realizó mediante regresión logística múltiple por pasos, incluyendo todas las variables de interés en este estudio con $p < 0,05$. Se generaron modelos cuyos χ^2 fueron comparados tras la introducción secuencial de variables en cada modelo para así poder establecer el valor incremental en la predicción de viabilidad.

Un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró indicativo de una diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el programa informático SPSS versión 13.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos) y MedCalc Software (Acacialaan 22, B-8400 Ostend, Belgium).

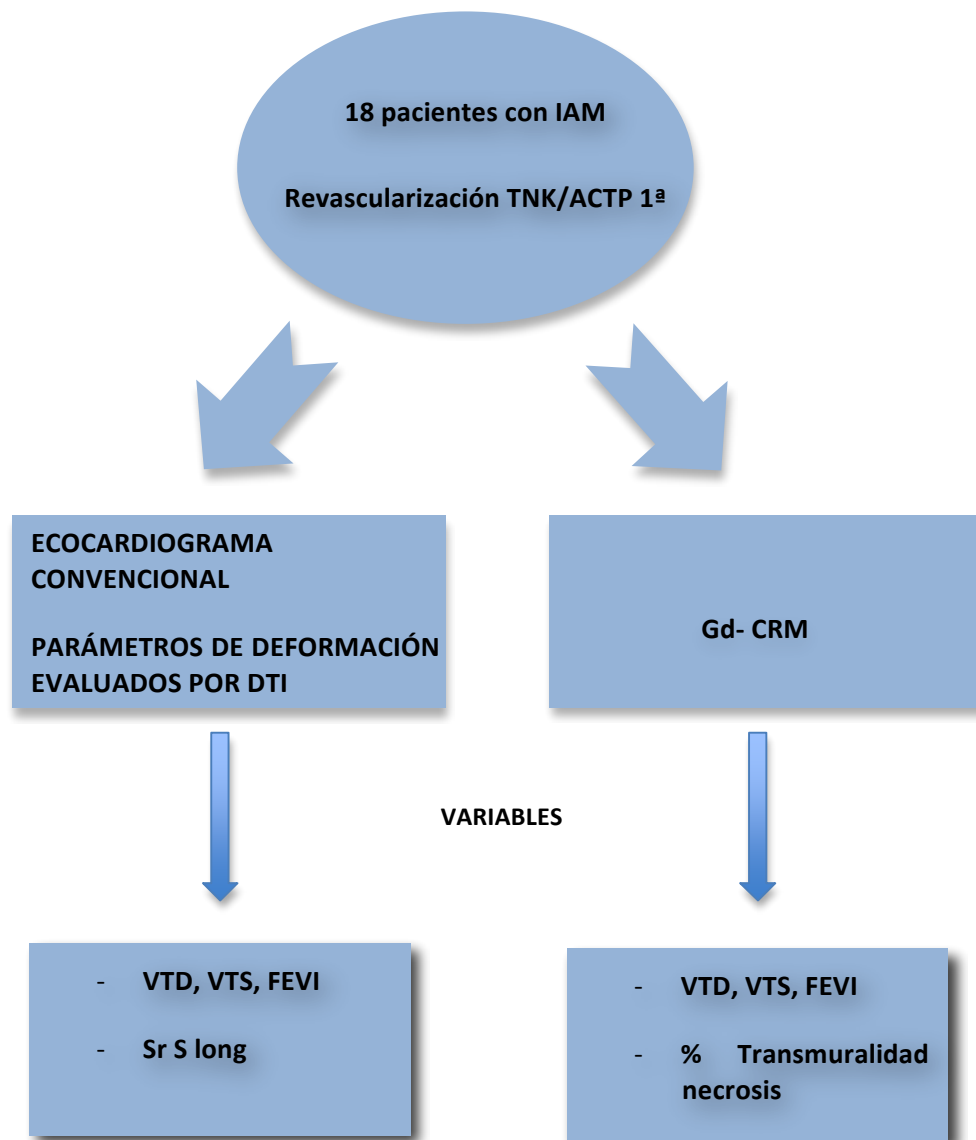
3.8. RESUMEN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO-OBJETIVO 1.

Figura 16. Esquema representativo del protocolo de estudio 1 para valorar la utilidad de los parámetros de deformación evaluados mediante DTI.

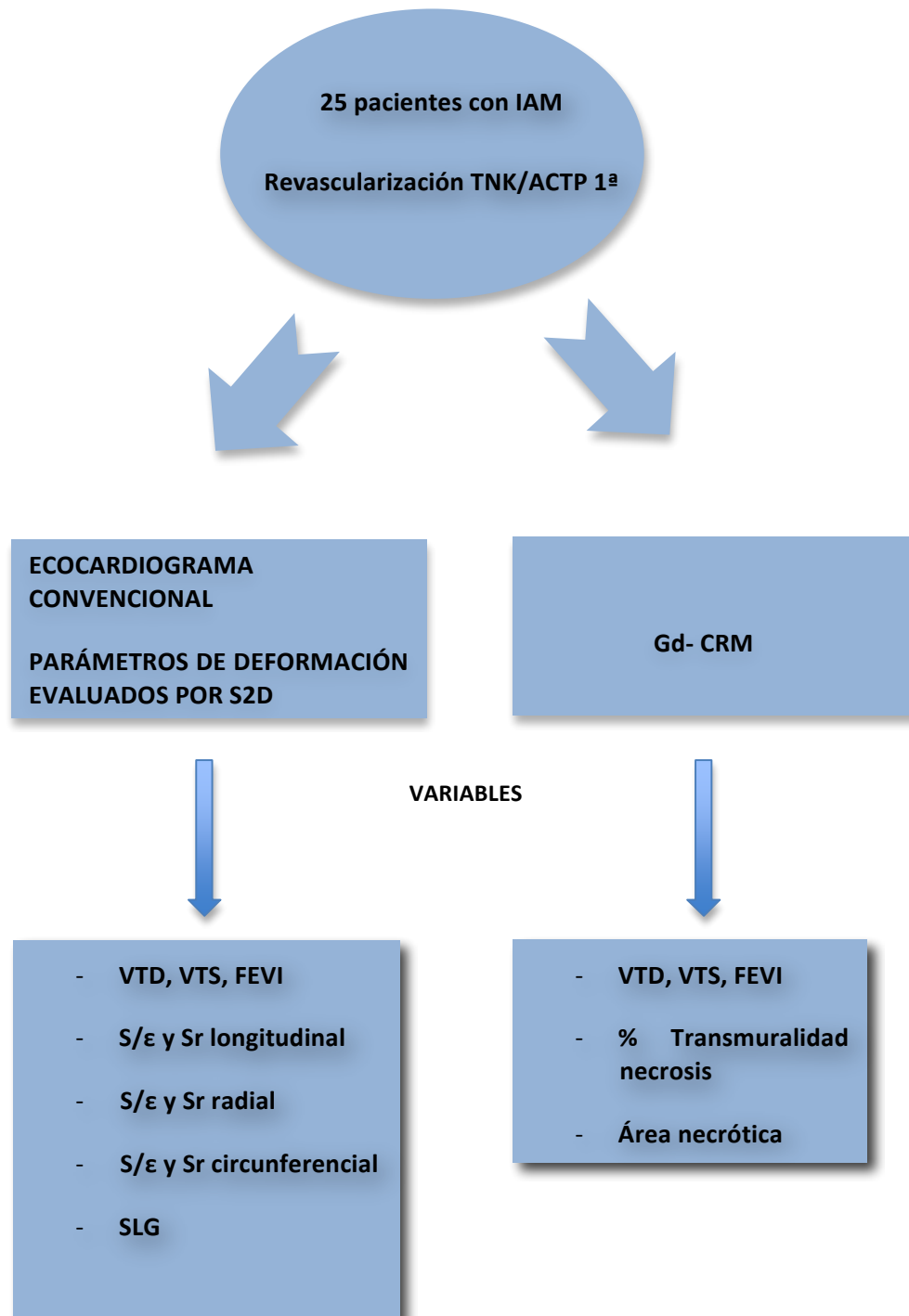
3.8. RESUMEN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO-OBJETIVO 2.

Figura 17. Esquema representativo del protocolo de estudio 2 para valorar la utilidad de los parámetros de deformación evaluados mediante S2D.

3.8. RESUMEN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO-OBJETIVO 3.

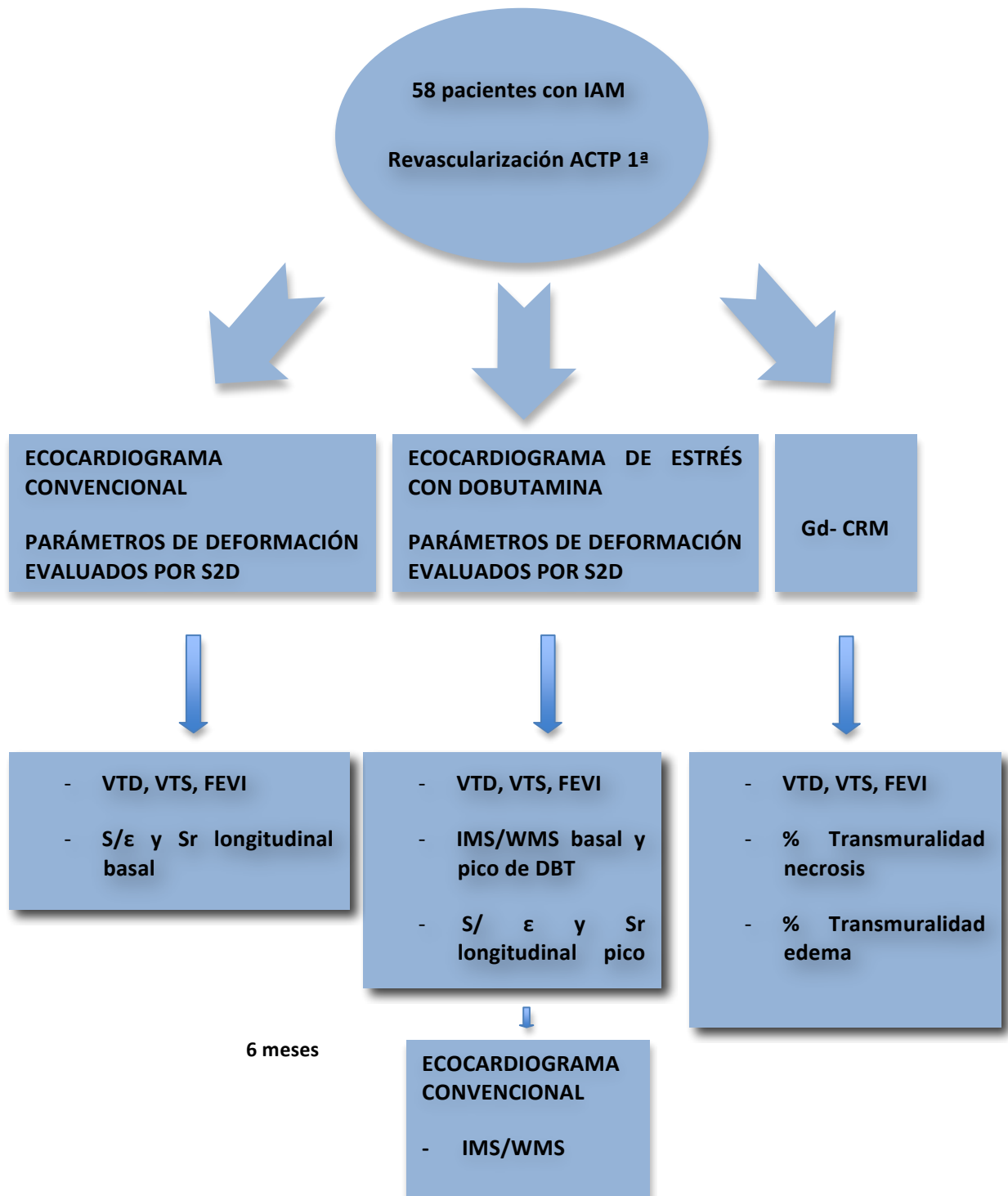


Figura 17. Esquema representativo del protocolo de estudio 3 para valorar la utilidad de los parámetros de deformación evaluados mediante S2D en la predicción de la recuperación funcional a los 6 meses.

RESULTADOS

3. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS OBJETIVO 1

4.1.1. Características de la población estudiada

Un total de 18 pacientes (83% varones) fueron seleccionadas para este estudio. En relación a la presencia de FRCV cabe destacar la alta prevalencia de Diabetes mellitus (72,2 %). Todos ellos fueron ingresados en la unidad coronaria por la presencia de SCACEST y revascularizados de forma farmacológica o mediante ACTP primaria con criterios de revascularización. La tabla 5 recoge las principales características demográficas y clínicas de la población.

EDAD	60 ± 13 años
SEXO	15 ♀ / 3 ♂
HTA	55,6%
DISLIPEMIA	22,2%
DIABETES	72,2%
TABAQUISMO	44,4%
REVASCULARIZACION	18 p (100%)
. ACTP	9 p (50%)
. TNK	9 p (50%)
TIEMPO HASTA LA REVASCULARIZACION (min)	183,94 ± 33,9
CK Mb máxima	310,25 ± 64,2
Tn I máxima	124,60 ± 20,5

Tabla 5. Características basales de la población estudio 1

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma convencional con adquisición de imágenes con DTI (mediana tras el IAM: 6 días) y Gd-CRM (mediana entre técnicas 13 días).

4.1.2. Exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante DTI para identificar y definir los diferentes grados de transmuralidad de la necrosis miocárdica en comparación con Gd-CRM.

. Se evaluó el pico máximo sistólico longitudinal de Strain rate (Sr S long: s-1) en un modelo de 12 segmentos (total 216 segmentos), pudiéndose valorar adecuadamente 202 segmentos (93,5% del total de segmentos analizables).

. Tras la realización de Gd-CRM se clasificaron los segmentos miocárdicos según el porcentaje de realce tardío en cuatro grupos: Normal (ausencia de realce), subendocárdicos (<50%), no-transmural (50-90%) y transmural (>90%).

La siguiente tabla recoge la clasificación de los mismos por Gd-CRM y el y ecocardiografía con DTI.

REALCE TARDIO	0	<50%	50-90%	>90%
SEGMENTOS CRM (n: 216)	130	14	13	59
%	60,2%	6,5%	6%	27,3%
SEGMENTOS Sr S long (n: 202)	124	14	12	52

Tabla 6. Porcentaje de segmentos evaluados mediante ambas técnicas (Gd-CRM y ecocardiografía con DTI) y su clasificación por grupos según la transmuralidad de la necrosis.

La FEVI y los volúmenes ventriculares (VTD/VTs) estimados mediante ecocardiografía y CRM se exponen a continuación:

FEVI-ECO %	46,42 ± 11,5
FEVI-CRM %	45,39 ± 13,8
VTD-ECO ml	100,92 ± 25,96
VTD-CRM ml	110,45 ± 33,7
VTs-ECO ml	55,61 ± 23,1
VTs-CRM ml	64,05 ± 29,9

Tabla 7. FEVI y volúmenes ventriculares estimados mediante ecocardiografía y CRM.

Tras realizar el análisis del Sr long en cada grupo de segmentos clasificados según la transmuralidad de la necrosis, podemos observar que los segmentos con realce transmural, es decir aquellos con un porcentaje de transmuralidad > 90% presentaron un Sr S long significativamente menor que los segmentos normales, subendocárdicos y no-transmurales ($p < 0,05$), sin embargo este parámetro no fue capaz de discriminar entre segmentos normales y aquellos con necrosis subendocárdica ($-0,92 \pm 0,53$ vs. $-0,76 \pm 0,47$; $p = 1,0$) o entre 50-90% ($-0,92 \pm 0,53$ vs. $-0,93 \pm 0,59$; $p = 1,0$). Los valores de Sr long para cada grupo de segmentos se muestran en la tabla 8. Como puede observarse, este parámetro está francamente disminuido en aquellos segmentos miocárdicos con gran componente de necrosis.

Gd-CRM % TRANSMURALIDAD	0	<50%	50-90%	>90%
Sr S long (s-1)	-0,92 ± 0,53	-0,76 ± 0,47	-0,93 ± 0,59	-0,40 ± 0,29

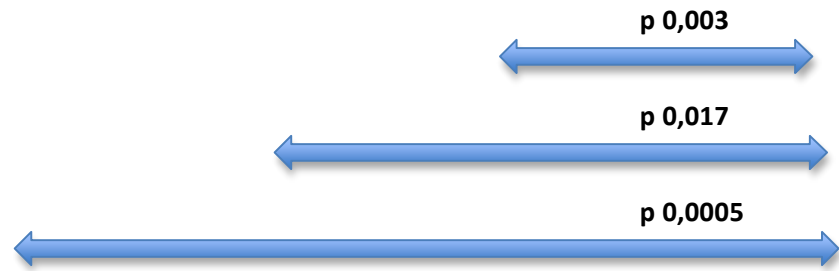


Tabla 8. Sr long en función de la transmuralidad de la necrosis estimada por Gd-CRM

4.1.3. Predicción de la potencial recuperación miocárdica regional respecto a la transmuralidad de la necrosis.

Cuando los segmentos eran clasificados según su potencial de recuperación funcional basada en la transmuralidad de la necrosis, considerando los valores establecidos en la literatura por una transmuralidad <50% o >50%, los datos fueron los siguientes:

Gd-CRM % TRANSMURALIDAD	0	<50%	>50%
Sr S long (s-1)	-0,92 ± 0,53	-0,76 ± 0,47	-0,5 ± 0,42




Tabla 9. Sr long en función de la transmuralidad de la necrosis estimada por Gd-CRM según la potencial recuperación funcional .

El Sr long fue capaz de discriminar entre segmentos normales y transmurales y entre aquellos con necrosis <50% y >50%.

Una vez determinados los valores de Sr long según el grado de transmuralidad de la necrosis y teniendo en cuenta que aquellos con potencial recuperación funcional en el seguimiento serán aquellos con un porcentaje de necrosis menor del 50%, se estimó el punto de corte de Sr long con mayor S y E. El área bajo la curva ROC para la predicción de la recuperación funcional fue de 0,76. El punto de corte con mejor resultado fue un Sr S long de -0,76 s-1 con una buena sensibilidad (73,7%) y especificidad (70,8%).

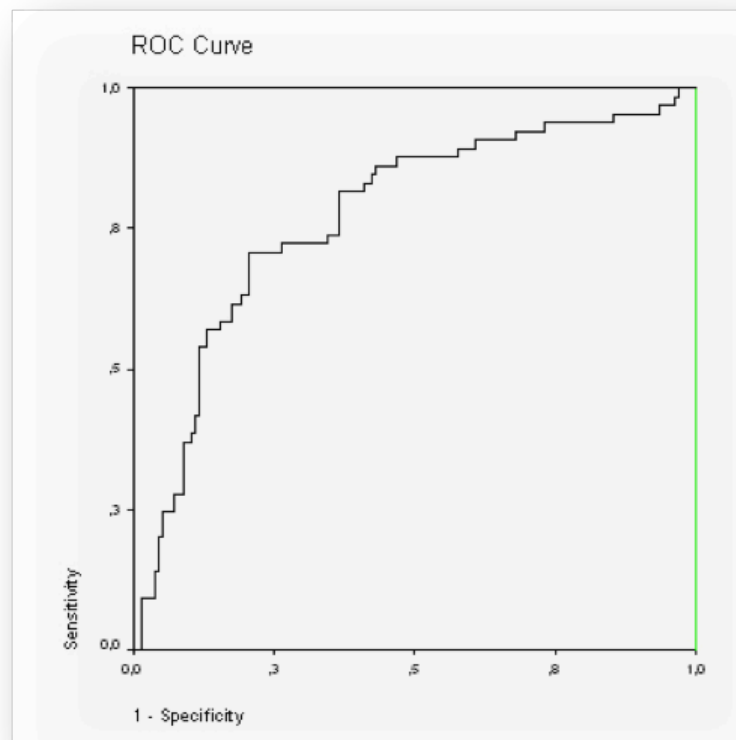


Figura 18. Curva ROC para la predicción de la recuperación de la función miocárdica mediante la estimación del Sr S long por DTI. Se consideraron segmentos con potencial recuperación funcional aquellos que presentaban un realce tardío de Gd estimado por CRM inferior a un 50%.

4.2 RESULTADOS OBJETIVO 2

4.2.1. Características de la población estudiada

Para la realización de este estudio se incluyeron 25 pacientes (edad 58 ± 10 años) con un primer episodio de SCACEST (IAM anterior). EL 57% de los pacientes fueron revascularizados mediante ACTP primaria y el 43% mediante fibrinolisis con TNK. Las características demográficas y clínicas del grupo de estudio se describen en la siguiente tabla:

EDAD	58 ± 10 años
SEXO	20 ♀ / 5 ♂
HTA	52%
DISLIPEMIA	36%
DIABETES	24%
TABAQUISMO	60%
REVASCULARIZACIÓN	25 p (100%)
. ACTP	57%
. TNK	43%
TIEMPO HASTA LA REVASCULARIZACIÓN (min)	250; 163-465
CK Mb máxima	296 ± 46,5

Tabla 10. Características basales de la población estudio 2

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma basal con adquisición de imágenes para el análisis de los parámetros de deformación mediante S2D y una Gd-CRM dentro de los tres primeros meses desde el evento que propició el ingreso hospitalario (mediana entre técnicas 7 días).

La FEVI y los volúmenes ventriculares (VTD/VTS) estimados mediante ecocardiografía y CRM se exponen a continuación:

FEVI-ECO %	46,4 ± 2,1
FEVI-CRM %	46,3 ± 1,8
VTD-ECO ml	109,7 ± 5,9
VTD-CRM ml	107,2 ± 5
VTS-ECO ml	58,4 ± 4,2
VTS-CRM ml	58,5 ± 1,8

Tabla 11. FEVI y volúmenes ventriculares estimados mediante ecocardiografía y CRM.

4.2.2. Exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante DTI para identificar y diferenciar diferentes grados de transmuralidad de la necrosis miocárdica en comparación con Gd-CRM.

De los 400 segmentos analizables (16 x 25 pacientes), el 100% pudieron ser valorados correctamente mediante Gd-CRM. Todos los segmentos se clasificaron según la extensión del realce tardío en tres grupos: normal (ausencia de realce), no-transmural o subendocárdico ($\leq 50\%$ de extensión), transmural ($>50\%$). Entre los segmentos con presencia de necrosis, el 22% presentaban realce no transmural y el 14% transmural.

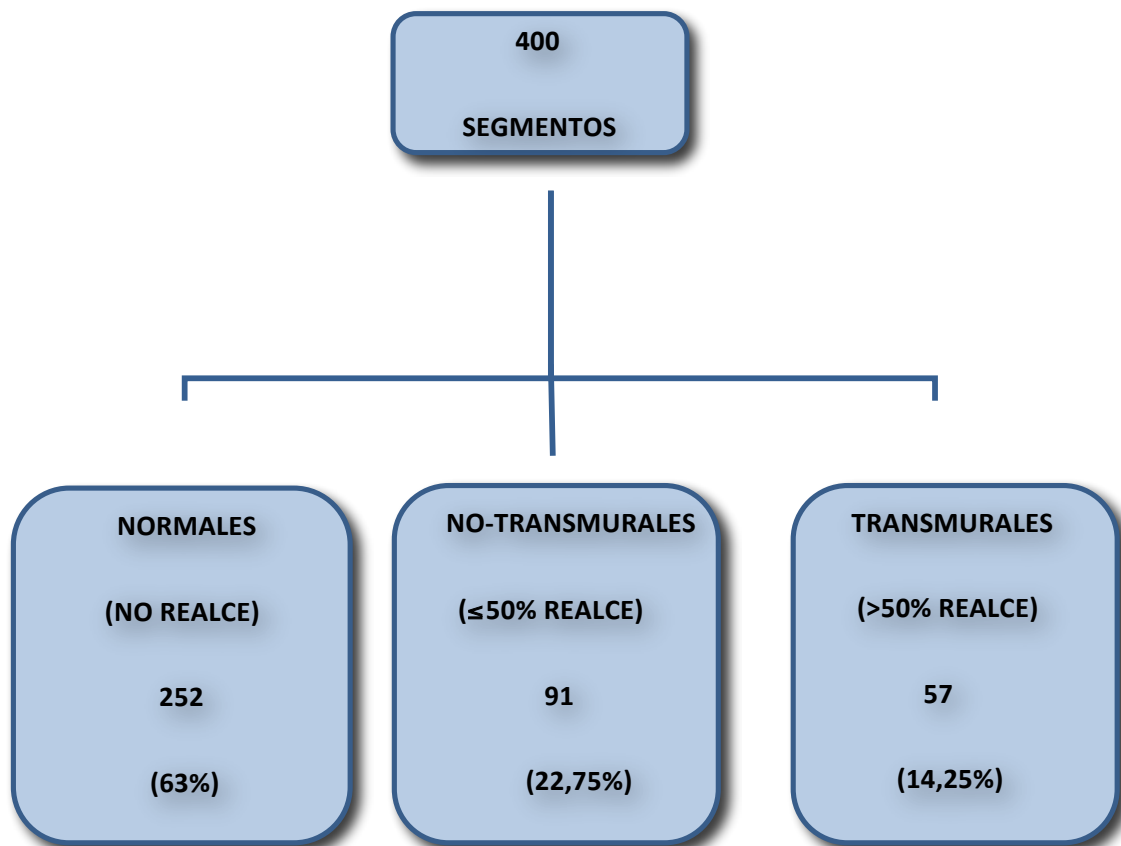


Figura 19. Distribución de los segmentos analizados mediante Gd-CRM según la transmuralidad de la necrosis.

. S/ε y Sr longitudinal

El 99,2% de los segmentos pudieron ser analizados correctamente mediante ambos parámetros. Tanto el S/ε como el Sr long estimados mediante S2D permitieron diferenciar entre todos los grados de transmuralidad, tanto entre los segmentos normales con los no-transmurales y transmurales, y también entre aquellos que presentan necrosis $> \text{ó} < 50\%$.

	NO REALCE	NO-TRANSMURAL <50%	TRANSMURAL >50%
S/ε long (%)	$-18,13 \pm 0,36^*$	$-12,81 \pm 0,54^\dagger$	$-9,46 \pm 0,77$
Sr long (s^{-1})	$-1,19 \pm 0,02^*$	$-0,78 \pm 0,02^\dagger$	$-0,63 \pm 0,03$

* $p < 0,05$ vs. No-transmural; † $p < 0,05$ vs. transmural.

Tabla 12. Valores de los parámetros de deformación longitudinales evaluados mediante S2D en función de la transmuralidad de la necrosis.

Tanto el S/ε como el Sr long fueron menores a medida que aumentaba la transmuralidad de la necrosis tal y como queda reflejado en la siguiente figura:

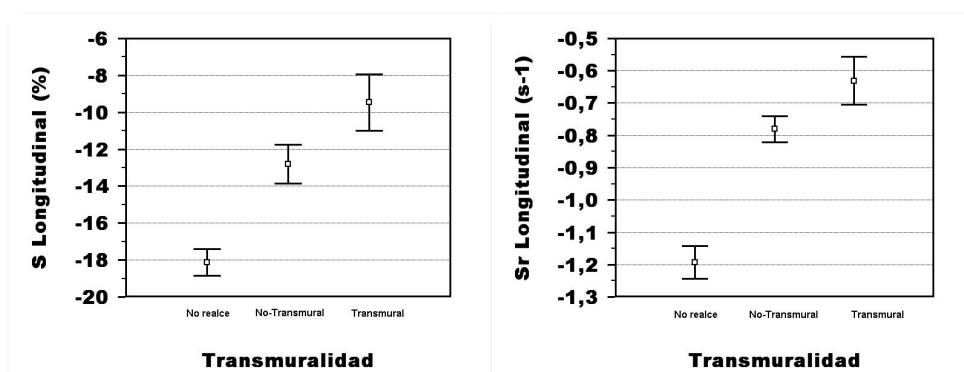


Figura 20. Representación gráfica de los valores de S/ε longitudinal (Izquierda) y Sr longitudinal (Derecha) en función de la transmuralidad de la necrosis estimada mediante Gd-CRM.

. S/ϵ y Sr radial

El 94% de los segmentos pudieron ser analizados correctamente mediante ambos parámetros. Tal y como con la componente longitudinal, el S/ϵ radial permitió diferenciar entre todos los grados de transmuralidad, sin embargo el Sr no permitió distinguir entre la afectación transmural y la no-transmural, pero sí entre los grupos con realce y los segmentos normales:

	NO REALCE	NO-TRANSMURAL <50%	TRANSMURAL >50%
S/ϵ rad (%)	$42,94 \pm 1,30^*$	$28,22 \pm 1,89^\dagger$	$15,04 \pm 2,16$
Sr rad (s^{-1})	$2,09 \pm 0,05^{*\ddagger}$	$1,67 \pm 0,09$	$1,47 \pm 0,12$

* $p < 0,05$ vs. No-transmural; † $p < 0,05$ vs. transmural; ‡ vs. no-transmural o transmural.

Tabla 13. Valores de los parámetros de deformación radiales evaluados mediante S2D en función de la transmuralidad de la necrosis.

Tanto el S/ϵ como el Sr rad fueron menores a medida que aumentaba la transmuralidad de la necrosis tal y como queda reflejado en la siguiente figura:

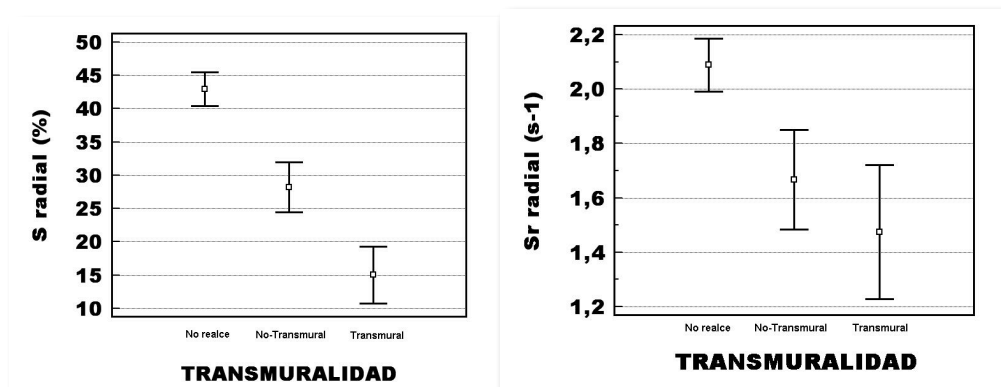


Figura 21. Representación gráfica de los valores de S/ϵ radial (Izquierda) y Sr radial (Derecha) en función de la transmuralidad de la necrosis estimada mediante Gd-CRM.

. S/ε y Sr circunferencial

El 89,5% de los segmentos pudieron ser analizados correctamente mediante ambos parámetros. Ambos parámetros permitieron diferenciar entre todos los grados de transmuralidad:

	NO REALCE	NO-TRANSMURAL <50%	TRANSMURAL >50%
S/ε circ (%)	$-17,19 \pm 0,50^*$	$-14,40 \pm 0,80^\dagger$	$-10,57 \pm 1,18$
Sr circ (s^{-1})	$-1,36 \pm 0,04^*$	$-1,16 \pm 0,09^\dagger$	$-0,92 \pm 0,06$

* $p < 0,05$ vs. No-transmural; † $p < 0,05$ vs. transmural.

Tabla 14. Valores de los parámetros de deformación circunferenciales evaluados mediante S2D en función de la transmuralidad de la necrosis.

Al igual que con las dos componentes previas los parámetros de deformación circunferenciales disminuían a medida que la transmuralidad era mayor.

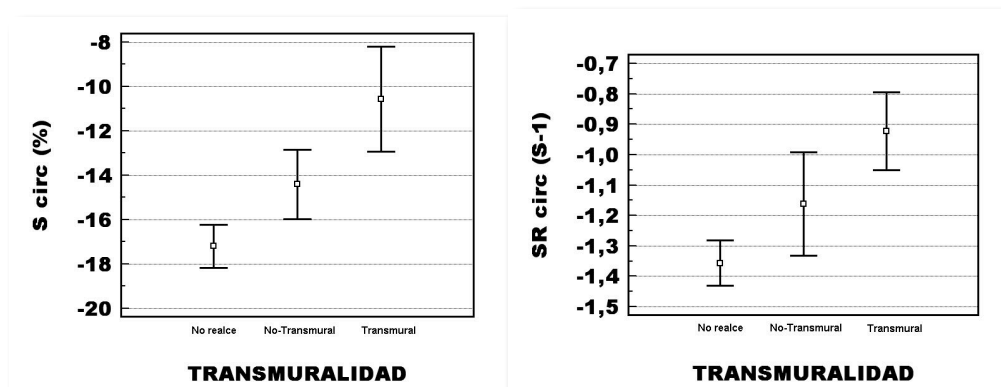


Figura 22. Representación gráfica de los valores de S/ε circunferencial (Izquierda) y Sr circunferencial (Derecha) en función de la transmuralidad de la necrosis estimada mediante Gd-CRM.

4.2.3. Determinación del área necrótica mediante Strain Global Longitudinal.

El tamaño del infarto ha demostrado ser determinante para la aparición de disfunción ventricular en la fase aguda. Hasta la fecha, este parámetro es calculado mediante Gd-CRM. El objetivo de este estudio fue valorar la utilidad del Strain Longitudinal Ventricular Global (SLG) mediante una herramienta denominada Función Automática de Imagen (AFI), para estimar este parámetro y su impacto sobre la FEVI. Dado que esta tecnología no estaba implementada en los equipos ecocardiográficos cuando se realizó el anterior estudio, se diseñó un subestudio posterior con la inclusión de un mayor número de pacientes con el objetivo de determinar si es posible predecir el tamaño del infarto y la presencia de disfunción ventricular en la fase aguda del infarto con estos parámetros.

Se incluyeron 37 pacientes (edad: media $57,59 \pm 2,1$) con un primer IAM. Todos los pacientes fueron tratados mediante ACTP primaria en las primeras 6 horas del comienzo de los síntomas. A todos se les realizó un ecocardiograma y una Gd-CRM dentro la primera semana del ingreso. Se calculó el SLG-AFI mediante parámetros de deformación con S2D y el área necrótica (AN: %) por Gd-CRM. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos según la FE por CRM: normal $FEVI \geq 55\%$ (n: 20) y deprimida $FEVI < 55\%$ (n: 17).

Se obtuvo una relación significativa entre SLG-AFI y la FEVI ($r: 0,55$) así como con el AN ($r: 0,6$).

Ambos parámetros permitieron diferenciar entre los dos grupos: (SLG-AFI $-16,1 \pm 0,57$ vs $-13,5 \pm 0,91$; $p 0,019$) y (AN $16,92 \pm 2,2$ vs $26,39 \pm 3,43$; $p 0,027$).

	FEVI \geq 55% (n=20)	FEVI<55% (n=17)	p
SLG-AFI (%) - S2D	-16,1 \pm 0,57	-13,5 \pm 0,91	p 0,019
AN (%) –Gd-CRM	16,92	26,39	p 0,027

Tabla 15. SLG (%) estimado mediante S2D y AN (%) calculada mediante Gd-CRM en función de la FEVI categorizada en dos grupos.

Un punto de corte de AN > 19,6% en nuestra serie fue un predictor de disfunción ventricular con una Sensibilidad del 72,25% y una Especificidad de 73,68%. El rendimiento diagnóstico del SLG-AFI para identificar este subgrupo de pacientes (es decir con un AN>19,6%) fue de 0,810, con un punto de corte de SLG de -14,59% con S y E de 72,2% y 77,8% respectivamente.

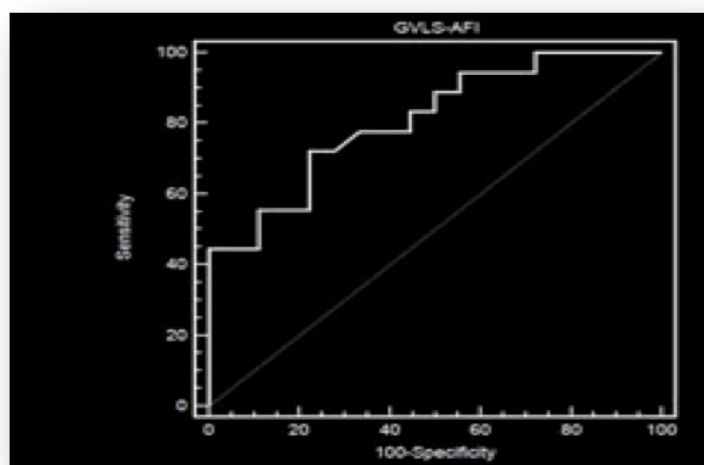


Figura 23.

Representación mediante curva ROC del SLG para la predicción de disfunción ventricular en función del Área Necrótica estimada por Gd-CRM.

4.2.4. Predicción de la recuperación miocárdica regional funcional en función de la transmuralidad de la necrosis.

Según el grado de extensión del realce tardío evaluado por Gd-CRM, los segmentos con potencial recuperación funcional (presencia de viabilidad) son aquellos que presentan $\leq 50\%$ de necrosis. En nuestro estudio, del total de los 400 analizados, la prevalencia de segmentos no viables fue de un 14,25%.

Se encontraron diferencias significativas para todos los parámetros entre segmentos viables y no viables ($p < 0,001$). Mediante el análisis de las curvas ROC, el mejor rendimiento diagnóstico para determinar si un determinado segmento presenta viabilidad en correlación con Gd-CRM se obtuvo con el S y Sr longitudinal y el S radial. El parámetro más sensible fue el Strain rate longitudinal (S: 88,6%) y el más específico el Strain longitudinal (E: 77,2%).

La siguiente tabla resume la S, E y área bajo la curva ROC para la predicción de potencial recuperación funcional y los puntos de corte de todos los parámetros.

	Viable (RT ≤ 50%)	No viable (RT > 50%)	S(%)	E(%)	Punto de corte	ABC
S long (%)	-16,73 ± 0,33	-9,46 ± 0,77	75,4	77,2	-12,89	0,815
Sr long (s-1)	-1,08 ± 0,02	-0,63 ± 0,04	88,6	66,7	-0,68	0,838
S rad (%)	39,16 ± 1,13	15,04 ± 2,15	87,3	66,0	15,84	0,839
Sr rad (s-1)	1,98 ± 0,05	1,47 ± 0,12	82,2	52,0	1,27	0,692
S circ (%)	-16,83 ± 0,43	-10,57 ± 1,18	83,4	59,1	-9,27	0,718
Sr circ (s-1)	-1,30 ± 0,04	-0,92 ± 0,06	72,0	60,0	-0,94	0,705

Tabla 16. Parámetros de deformación estimados mediante S2D en función de la presencia de potencial recuperación funcional según la transmuralidad de la necrosis. Se muestran el punto de corte de cada parámetro con mayor S y E para predecir la presencia de viabilidad. S: Sensibilidad. E: Especificidad. ABC: Área bajo la curva ROC.

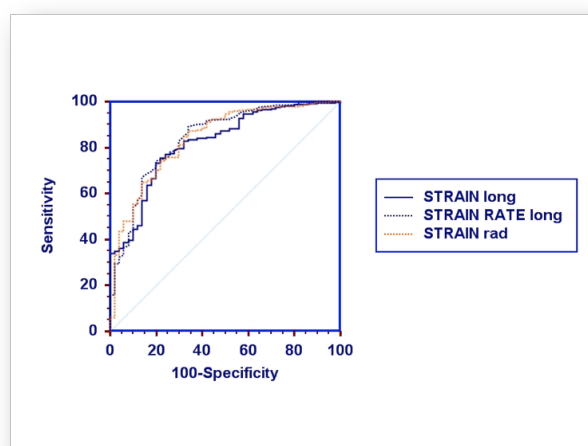


Figura 24. Representación mediante curva ROC de los tres mejores parámetros para la predicción de recuperación de la función miocárdica. Se consideraron segmentos con potencial recuperación funcional aquellos que presentaban un realce tardío de Gd estimado por CRM inferior a un 50%.

4.3 RESULTADOS OBJETIVO 3

4.3.1. Características de la población estudiada

Para la realización de este estudio se incluyeron 58 pacientes con un primer IAM anterior todos ellos revascularizados mediante ACTP primaria. Todos los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma de estrés con Dobutamina a dosis bajas (10 mc/Kg/min) y a una Gd-CRM en la primera semana de hospitalización.

EDAD	61 ± 10
SEXO	53 ♀ / 8 ♂
HTA	48,3%
DISLIPEMIA	46,6%
DIABETES	13,8%
TABAQUISMO	65,5%
CK Mb máxima	269,87 ± 19,83
Tn I máxima	6,41 ± 0,64
FE-CRM	55,37 ± 1,71
FE-ECO	52,56 ± 1,05

Tabla 17. Característica demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.

4.3.2. Exactitud diagnóstica de los parámetros de deformación estimados mediante speckle tracking en combinación con el ecocardiograma de estrés con dobutamina en la evaluación de la transmuralidad de la necrosis en comparación con Gd-CRM.

Tras la realización de la Gd-CRM todos los segmentos miocárdicos se clasificaron en 4 grupos según la transmuralidad de la necrosis (n= 928 segmentos= 16 x 58), y se analizó el valor sistólico máximo de S y Sr en cada segmento basal y en el estrés tras la administración de 10 mc/Kg/min de DBT.

	NO NECROSIS	<25%	25-50%	50-75%	>75%
S long BASAL	-17,96 ± 0,23*	-14,69 ± 0,45*	-13,32 ± 0,53	-10,41 ± 0,53*	-8,99±0,59*
S long DBT	-19,17 ± 0,35*	-15,76 ± 0,60	-14,77 ± 0,74	-12,83 ± 0,68	-8,94 ± 0,74
Sr long BASAL	-1,1 ± 0,01*	-0,89 ± 0,03	-0,88 ± 0,03	-0,78 ± 0,03	-0,71 ± 0,03*
Sr long DBT	-1,41 ± 0,03*	-1,14 ± 0,04	-1,1 ± 0,06	-1 ± 0,05	-0,79 ± 0,05

* p<0,05

Tabla 18. Valores de S y Sr longitudinal basal y tras la administración de DBT según la transmuralidad de la necrosis evaluada mediante Gd-CRM.

Como puede observarse en la Tabla 18 el S long basal permitió distinguir entre los segmentos normales y aquellos con una extensa área de necrosis (>50%) o subendocárdicos (<25%), pero no permitió discriminar entre transmuralidades intermedias (25-50% vs. 50-75%), aunque si fue posible mediante el cálculo del Sr long basal.

Los parámetros de deformación (tanto el S como el Sr) tras la estimulación con DBT a dosis bajas (10 mc/Kg/min) permitieron distinguir entre segmentos normales y aquellos con transmuralidades extensas > 75% poco susceptibles de recuperar la función en el seguimiento.

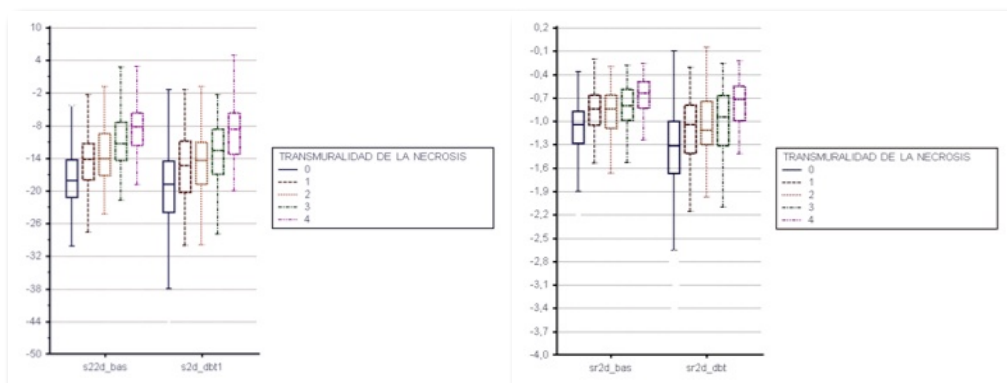


Figura 25. Representación de los valores de S long (Izquierda) según la transmuralidad de la necrosis, basales y tras la administración de DBT. En la Imagen de la derecha pueden observarse los valores de Sr long basal y tras la administración de DBT.

4.3.2. Predicción de recuperación funcional a los 6 meses

De los 928 segmentos analizados, 289 (31,1%) fueron disfuncionantes, es decir, presentaban anomalías de la motilidad segmentaria (IMS/WMS entre 2-4). En todos ellos, se evaluó la presencia de recuperación funcional (viabilidad) a los 6 meses, definida como la mejoría de la motilidad segmentaria en al menos un grado por ecocardiograma. De los 289 segmentos disfuncionantes, 197 (68%) demostraron viabilidad a los 6 meses.

Se analizaron las siguientes variables para predecir la presencia de viabilidad por ecocardiografía:

- . Presencia de reserva contráctil en cada segmento por EED a dosis bajas (10 mc/Kg/min) definida como un incremento de la motilidad segmentaria (Δ IMS/WMS) por análisis visual en el pico de estrés.

- . S y Sr longitudinal

- . S y Sr longitudinal tras la administración de DBT

Se analizaron las siguientes variables para predecir la presencia de viabilidad por Gd-CRM:

- . Porcentaje de transmuralidad de la necrosis estimada por la captación tardía de Gd

- . Porcentaje de la transmuralidad del edema miocárdico estimado a partir de las secuencias STIR.

La siguiente tabla presenta los valores obtenidos para cada uno de estos parámetros en función de la presencia de viabilidad a los 6 meses:

PARÁMETROS Gd-CRM	RECUPERACIÓN 6 MESES	NO RECUPERACIÓN 6 MESES	p
TRANSMURALIDAD EDEMA	53,08 ± 3,10	73,03 ± 2,29	<0,0001
TRANSMURALIDAD NECROSIS	35,68 ± 2,80	56,34 ± 2,37	<0,0001
PARÁMETROS DEFORMACIÓN S2D	RECUPERACIÓN 6 MESES	NO RECUPERACIÓN 6 MESES	p
S2D BASAL	-13,51 ± 0,48	-9,52 ± 0,42	<0,0001
Sr 2D BASAL	-0,87 ± 0,03	-0,72 ± 0,02	<0,0001
S2D DBT	-14,43 ± 0,57	-10,32 ± 0,54	<0,0001
Sr2D DBT	-1,04 ± 0,04	-0,86 ± 0,04	<0,001

Tabla 19. Parámetros estimados mediante ecocardiografía con s2D y Gd-CRM para evaluar la presencia de viabilidad en el seguimiento a los 6 meses.

Todos los parámetros mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon entre los segmentos con anomalías segmentarias que habían recuperado la motilidad segmentaria en el seguimiento, es decir, con presencia de viabilidad, frente a los que presentaron ausencia de recuperación funcional.

Respecto a los parámetros de deformación, los valores de S y Sr longitudinales, tanto estimados basalmente como tras la estimulación de dosis bajas de DBT fueron significativamente menores en los segmentos que no presentaron viabilidad.

Mediante el análisis de las curvas ROC, se obtuvo el punto de corte para cada parámetro con la mejor S y E para predecir la presencia de viabilidad en el seguimiento a los 6 meses.

El parámetro ecocardiográfico más sensible para detectar la presencia de viabilidad en el seguimiento fue el Sr longitudinal tras la administración de dosis bajas de DBT con una S del 83% (punto de corte $-0,74s-1$). El parámetro más específico resultó ser la presencia de reserva contráctil definida como una mejoría del IMS/WMS tras la administración con DBT. De los parámetros evaluados con Gd-CRM la transmuralidad del edema y de la necrosis presentaron una S similar (61% y 60% respectivamente), con una mayor especificidad en la evaluación de la necrosis (63% vs 75%). Respecto al rendimiento diagnóstico evaluado mediante el área bajo la curva ROC todos los parámetros presentaban un rendimiento similar, destacando al S longitudinal basal con mayor ABC (0,708).

Las siguientes tabla y figura resumen la Sensibilidad y Especificidad de cada parámetro, así como el punto de corte establecido y su área bajo la curva ROC.

	RESERVA CONTRÁCTIL	S long BASAL	Sr long BASAL	S long DBT	SR Long DBT	% EDEMA	% NECROSIS
S	69%	80%	69%	68%	83%	61%	60%
E	81%	54%	52%	69%	49%	63%	75%
PUNTO DE CORTE		-9,5%	-0,7 S-1	-12,3%	-0,74 S-1	72%	36%
ABC		0,708	0,634	0,698	0,666	0,678	0,678

Tabla 20. Capacidad diagnóstica de los parámetros estimados mediante ecocardiografía con s2D y Gd-CRM para evaluar la presencia de viabilidad en el seguimiento a los meses.

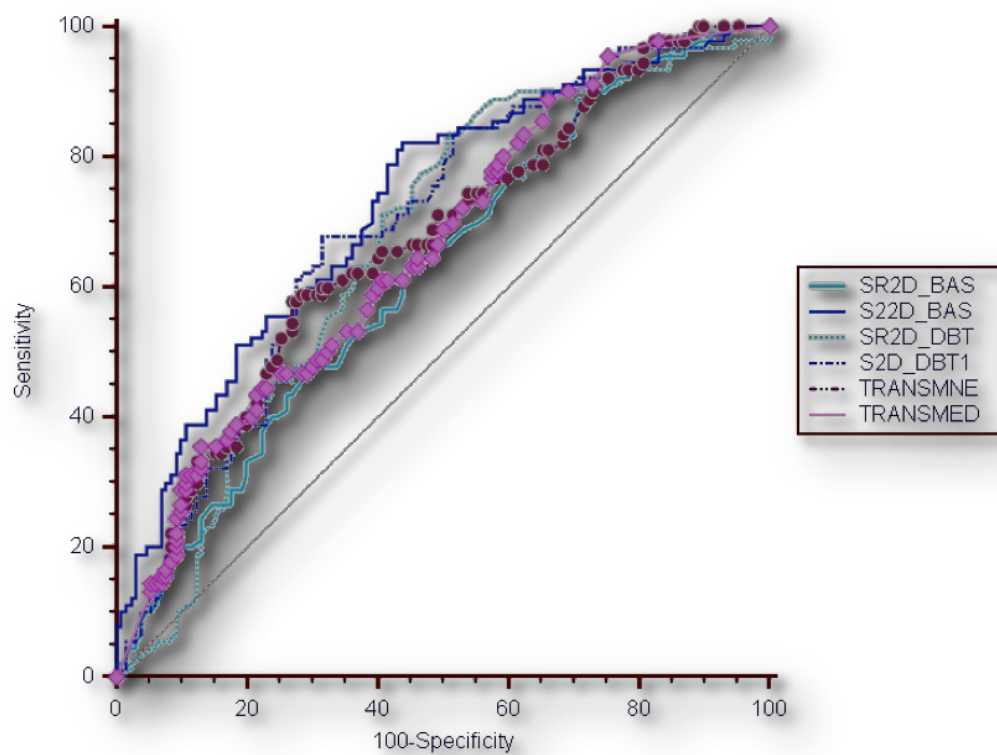


Figura 27. Curvas ROC de todos los parámetros evaluados para predecir la presencia de viabilidad a los 6 meses de seguimiento.

4.3.2. Valor diagnóstico incremental de los parámetros de deformación para la predicción de recuperación funcional a los 6 meses

Se realizó un análisis de regresión logística para valorar los parámetros que se relacionaban con la presencia de viabilidad. Todos los parámetros evaluados fueron predictores de recuperación funcional a los 6 meses en el análisis univariante: Δ IMS/WMSI ($\chi^2=78,03$), S long basal ($\chi^2= 34,45$), Sr basal ($\chi^2= 13,58$), S long tras DBT ($\chi^2= 29,87$) y Sr long tras DBT ($\chi^2= 25,52$). Los únicos predictores en análisis multivariable fueron el Δ IMS/WMSI (OR 5,82 IC 2,91-11,64; $p<0,0001$) y el S long basal (OR 3,39 IC 1,42-8,11; $p<0,005$).

	UNIVARIABLE OR (95% IC)	p	MULTIVARIABLE OR (95% IC)	p
↑ WMSI	9,68 (5,62-16,66)	<0,0001	5,82 (2,91-11,64)	<0,0001
S BASAL (<9,5%)	4,51 (2,66-7,67)	<0,0001	3,39 (1,42-8,11)	<0,005
Sr BASAL (<0,7 s ⁻¹)	2,46 (1,51-4,01)	<0,001	0,56 (0,25-1,26)	0,161
S DBT (<12,3%)	4,69 (2,64-8,34)	<0,001	0,65 (0,29-1,48)	0,306
Sr DBT (<0,74 s ⁻¹)	4,78 (2,49-9,16)	<0,001	2,37 (0,95-5,89)	0,063

Tabla 21. Análisis univariante y multivariante de los parámetros predictores de viabilidad en el seguimiento a los 6 meses. OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

Cuando se evaluó el valor diagnóstico incremental de los parámetros de deformación combinados con el análisis visual para la determinación de recuperación funcional a los 6 meses, el mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo con la evaluación del S longitudinal basal y la evaluación del Sr long durante el EED añadido al análisis visual. La evaluación del S/ ϵ longitudinal basal proporcionó valor diagnóstico incremental en combinación con el análisis visual (χ^2 52,49 vs. χ^2 71,93; $p < 0,0001$). La valoración del Sr long durante la infusión de DBT a dosis bajas añadida al análisis visual y la estimación del S/ ϵ longitudinal basal mejora la capacidad diagnóstica para predecir recuperación funcional a los 6 meses (χ^2 71,93 vs. χ^2 77,9; $p < 0,015$).

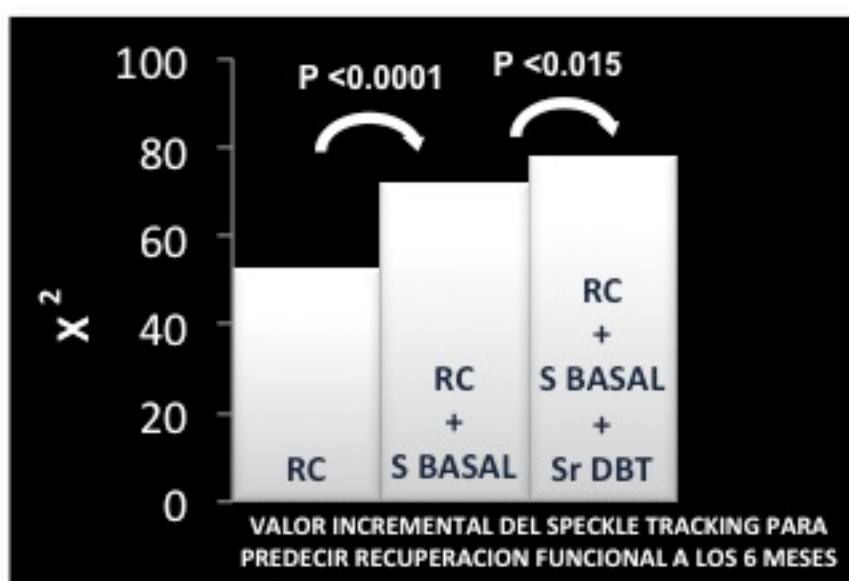


Figura 28. Histograma que muestra el valor diagnóstico incremental de los parámetros de deformación junto a evaluación de la reserva contráctil mediante EED a dosis bajas. RC: reserva contráctil.

La evaluación de la reserva contráctil mediante el análisis visual con EED con DBT a dosis bajas y su combinación con los parámetros obtenidos mediante speckle tracking aumentan la especificidad para valorar la presencia de viabilidad los 6 meses como puede verse en la Tabla 22 y Figura 29.

	S	E	ACC
RC	69%	81%	76%
S/ε basal < -9,5%	79%	54%	65%
Sr basal < 0,7 s-1	69%	52%	60%
S/ε DBT <-12,3%	68%	69%	68%
Sr DBT <-0,74s-1	83%	49%	63%
Edema <72%	61%	63%	62%
Necrosis <36%	60%	75%	63%
RC+S2D	61%	83%	74%

Tabla 22. Sensibilidad, Especificidad y precisión diagnóstica (ACC: Accuracy) de todos los parámetros evaluados y de la variable combinada (RC+S2D:Reserva contráctil+parámetros de deformación).

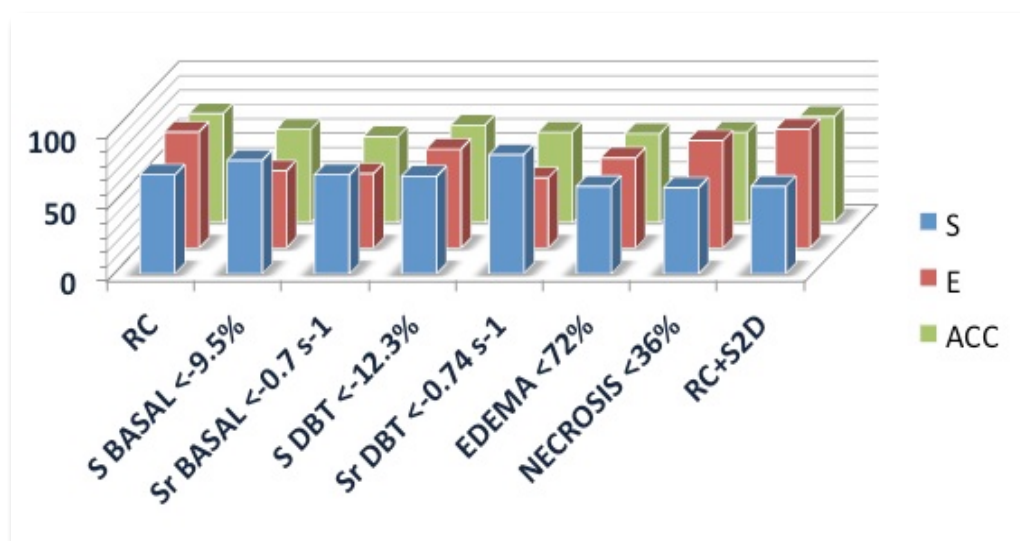


Figura 29. Gráfico representativo de la Sensibilidad, Especificidad y precisión diagnóstica de todos los parámetros evaluados: reserva contráctil, parámetros de deformación con y sin estimulación con DBT y variable combinada (parámetros de deformación+reserva contráctil). S: Sensibilidad. E: Especificidad. ACC: Acuracy (precisión diagnóstica). RC: Reserva contráctil. S2D: Strain en dos dimensiones (Speckle Tracking).

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN ESTIMADOS MEDIANTE DOPPLER TISULAR PARA IDENTIFICAR Y DIFERENCIAR DIFERENTES GRADOS DE TRANSMURALIDAD DE LA NECROSIS MIOCÁRDICA EN COMPARACIÓN CON LA CARDIORESONANCIA.

La identificación de miocardio viable tras un SCACEST tiene importantes implicaciones clínicas. Discriminar entre aquellos segmentos no viables de los viables pero hipocinéticos (aturdidos), incluso en pacientes con una FEVI relativamente preservada tras el IAM, permite predecir su evolución. Tras un IAM, existe un amplio espectro de cambios funcionales, pudiendo existir una mejoría tanto segmentaria como global en pacientes con infartos pequeños y gran cantidad de miocardio aturdido, o sin embargo asistir a un progresivo remodelado ventricular con incremento de los volúmenes de VI y disfunción sistólica en el seguimiento. Como hemos descrito anteriormente, uno de los factores primordiales para la recuperación funcional de los segmentos afectados en el IAM es la transmuralidad de la necrosis. Debido a la capacidad de la Gd-CRM para visualizar la extensión de la misma, esta técnica se ha convertido en el gold-standard para su determinación. (74-75,80,84). Sin embargo la reducida disponibilidad de esta técnica en la práctica clínica habitual, teniendo en cuenta la alta prevalencia de esta patología, y las posibles contraindicaciones de la misma impiden su aplicación rutinaria.

Uno de los pilares de la investigación realizada para esta tesis doctoral fue determinar si los parámetros de deformación estimados mediante distintas modalidades ecocardiográficas permiten identificar y discriminar entre diferentes grados de necrosis. Los estudios llevados a cabo en esta tesis demuestran que tanto mediante el empleo del Doppler tisular como del speckle

tracking, el análisis del S/ε y S_r poseen la capacidad de diferenciar entre distintos grados de transmuralidad.

En nuestro estudio, el empleo del S_r longitudinal demuestra ser una herramienta precisa y no invasiva en la identificación de la necrosis. Este parámetro está marcadamente reducido cuando comparamos con miocardio normal, necrosis no transmural o subendocárdica. Nuestros resultados, son comparables con estudios previos experimentales y en el contexto de la cardiopatía isquémica crónica (67-68), confirmando estos hallazgos pero un escenario clínico diferente. Cabe destacar en este primer trabajo la alta prevalencia de segmentos con necrosis transmural a pesar del tratamiento de revascularización, si bien, el porcentaje de pacientes tratados con fibrinolisis con TNK todavía era elevado (50%) lo que ha podido influir en los resultados. De este primer trabajo, se desprende que el S_r long evaluado con DTI discrimina muy bien entre necrosis inferiores al 50% y las superiores al 90%, siendo más difícil separar necrosis intermedias.

La rápida evolución tecnológica de la ecocardiografía en el campo del estudio de la deformación miocárdica permitió que nuevas tecnologías fueran implementadas en los equipos ecocardiográficos para su empleo rutinario. Dado que la demostración de que estos parámetros evaluados mediante DTI eran útiles en el estudio de la necrosis, rápidamente nos planteamos si esta conclusión era válida con el empleo del speckle tracking, incorporando además mayor número de segmentos, variables y de componentes (no sólo la longitudinal, si no también la radial y circunferencial). Al igual de lo sucedido con el DTI, ya existían trabajos previos que planteaban esta misma nuestra, si bien la información disponible de estudios realizados en la fase subaguda del IAM es escasa. En este trabajo, la inclusión de pacientes revascularizados farmacológicamente representa una elevada proporción de segmentos con

afectación transmural lo que podría facilitar la identificación de segmentos no viables tanto con las técnicas ecocardiográficas como con la Gd-CRM.

Los resultados respecto al comportamiento longitudinal, refuerzan la observación de que esta deformación se altera precozmente incluso en la isquemia subendocárdica. Valores de S_r longitudinal inferiores a $-0,7 \text{ s}^{-1}$ al igual que con el empleo de Doppler tisular, parecen identificar claramente aquellos segmentos con necrosis $>50\%$. La discriminación entre los grados de la necrosis se simplificó estableciendo menos grados de transmuralidad, debido al creciente número de estudios que ponían de manifiesto que el punto de corte del 50% era el que mejor identificaba los segmentos potencialmente viables (75).

Respecto al comportamiento de la deformación radial y circunferencial, tanto el S/ϵ como el S_r mostraron asociación con los distintos grados de transmuralidad a excepción del S_r radial. Esto concuerda con resultados previos (69-70) en los que existe una discordancia entre la capacidad del componente radial para identificar necrosis subendocárdicas, debido a la disposición de las fibras miocárdicas. La ausencia de estas fibras en la región subendocárdica, podría explicar que aquellos segmentos con necrosis muy pequeñas apenas vean afectada su deformación radial, sin embargo en nuestro trabajo, tanto el S/ϵ como el S_r disminuían a medida que aumentaba la transmuralidad. La explicación para este comportamiento podría encontrarse en que la población en trabajos previos a nuestro estudio no incorpora pacientes con infarto agudo, en los que la presencia de edema tras la revascularización podría afectar a estos parámetros incluso con áreas de necrosis poco extensas. La demostración de un comportamiento similar con la componente circunferencial también apoya la utilidad de la su evaluación, si bien, dada la mayor complejidad del cálculo de esta componente desde el punto de vista práctico la hacen menos atractiva para

su empleo rutinario.

No sólo la evaluación de la necrosis segmentaria juega un papel pronóstico, si no que la estimación de un parámetro global, sencillo, rápido y reproducible que permita aproximarnos a la valoración del área necrótica por Gd-CRM también es posible de obtener. Tal y como hemos tratado de demostrar en esta tesis doctoral, el empleo del SLG, como estimador del tamaño global de la necrosis, es aplicable en los pacientes post-IAM. Nuestros resultados, fueron comparables a los descritos en la literatura (66) aunque con una menor S y E quizá por el diseño del estudio, en el que planteamos su utilidad para determinar el área necrótica que se relacionaba con la presencia de disfunción ventricular en la fase subaguda, pero no como predictor de disfunción a largo plazo. Sin embargo, los valores de SLG que se relacionan con extensas áreas necróticas son similares, pudiendo afirmar que un SLG inferior a un -14% implica una gran extensión de miocárdico necrosado.

5.2 PREDICCIÓN DE LA RECUPERACIÓN MIOCÁRDICA REGIONAL FUNCIONAL.

Una vez demostrado que la evaluación de la deformación miocárdica con Doppler tisular y speckle tracking permite aproximarse a la estimación de la necrosis miocárdica, la siguiente cuestión que nos parecía pertinente plantear en este trabajo es tratar de determinar la utilidad de los mismos en la identificación de la presencia de viabilidad miocárdica en el seguimiento. Si bien, la población incluida en los estudios realizados en esta tesis no es completamente equiparable a las incorporadas en trabajos previos de viabilidad, debido a que la mayoría se refieren a pacientes crónicos que van a ser sometidos a revascularización, establecimos un punto de corte del 50% de necrosis (valor ampliamente aceptado en la literatura) para predecir la presencia de potencial recuperación funcional.

El punto de corte de S_r longitudinal para identificar aquellos segmentos con potencial recuperación en el seguimiento fue similar mediante DTI o S2D, lo que refuerza su empleo en la práctica clínica. Un valor inferior a $-0,76$ s $^{-1}$ con DTI o inferior a $-0,68$ con S2D, presentaron una alta S y E para la predicción de viabilidad, sin embargo tanto el AUC, la S y E fueron mayores con el empleo del S2D que con el DTI, debido probablemente, en gran parte, a la menor complejidad técnica de la evaluación de los parámetros con esta última tecnología. De todos los parámetros evaluados, el S_r longitudinal fue el parámetro más sensible (88,6%) y el S/ϵ longitudinal el más específico (77,2%). Si bien el estudio de la deformación radial presentó un alto rendimiento diagnóstico, concretamente el S radial, en el que un punto de corte de 15,84% mostró una S del 87% y un ABC de 0,839, su especificidad es más limitada, aportando poca información adicional al estudio de la deformación en la componente longitudinal. Desde un punto de vista práctico estos resultados

permiten confirmar que una evaluación sencilla con el S y el Sr longitudinal mediante S2D nos ofrece una muy buena aproximación al estudio de la transmuralidad y de la viabilidad miocárdica en pacientes post-IAM de manera similar a la que ofrece la Gd-CRM y que nuestro “número mágico” de Sr longitudinal de $-0,7 \text{ s}^{-1}$ se acerca desde un punto de vista diagnóstico, estrechamente, al 50% de la Gd-CRM.

5.3 EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN ESTIMADOS MEDIANTE SPECKLE TRACKING EN COMBINACIÓN CON EL ECOCARDIOGRAMA DE ESTRÉS CON DOBUTAMINA EN LA EVALUACIÓN DE LA TRANSMURALIDAD DE LA NECROSIS EN COMPARACIÓN CON GD-CRM.

Llegados a este punto, parece claro, que el estudio de los parámetros de deformación en reposo, fundamentalmente el Sr longitudinal son una herramienta diagnóstica de gran utilidad y su empleo podría aportar un sólido beneficio en el estudio de la viabilidad miocárdica tras un IAM. Por tanto, debería plantearse si la presencia de necrosis miocárdica por sí sola, es capaz de predecir la recuperación funcional de un segmento tras el evento isquémico. Como hemos descrito anteriormente, en los territorios con transmuralidad intermedia (es decir aquellos con necrosis entre el 50-75%) se propone la utilización de una estrategia combinada con la evaluación adicional de la reserva contráctil tras estimulación con DBT para identificar mejor aquellos segmentos con viabilidad (75). El comportamiento tanto del S/ ϵ como del Sr con la DBT ya ha sido descrito previamente en la literatura (60). Ha sido bien establecido que a dosis bajas de DBT ambos parámetros se incrementarán en presencia de

reserva contráctil, y que su estimación durante la realización del ecocardiograma de estrés con dobutamina aporta un valor diagnóstico incremental (60-62). Lo que es menos conocido es su comportamiento tras la estimulación con DBT en función de la transmuralidad de la necrosis. Una aportación original de esta tesis es ofrecer nueva información sobre como es el comportamiento de los parámetros de deformación de los segmentos miocárdicos en función de la transmuralidad de la necrosis cuando se les somete a un estímulo inotrópico a dosis bajas. Al igual que sucedía en condiciones basales en reposo, existe un gradiente en la afectación de los parámetros de deformación que aumenta conforme la transmuralidad es mayor. Así, segmentos con un porcentaje de necrosis >75% presentan valores de S_r longitudinal tras la estimulación con DBT en torno al $-0,7 \text{ s}^{-1}$, nuestro “número mágico” en el que la probabilidad de recuperación funcional es escasa. Por otra parte, la estimación del S_r longitudinal tras dosis bajas de DB permitió diferenciar entre segmentos con transmuralidades intermedias. En aquellos segmentos con transmuralidad >75% el incremento del S_r long tras la estimulación con dosis bajas de DBT concuerda con el trabajo clásico de Hoffmann (61), en el que un incremento inferior a $-0,23 \text{ s}^{-1}$ del S_r longitudinal tras la DBT, se relacionaba con escasas probabilidades de recuperación funcional.

En nuestro trabajo se puede observar como incluso con transmuralidades >50% pero <75%, lo que supone aproximadamente el 10% de los segmentos, existen algunos en los que se evidencia presencia de reserva contráctil. El empleo del S2D en este contexto es factible, dado que la utilización de dosis bajas de DBT produce un escaso incremento de la frecuencia cardiaca y por tanto, la resolución temporal del S2D no se ve afectada. Su análisis no implica una adquisición de imágenes distintas a las comúnmente empleadas durante un ecocardiograma de estrés farmacológico aportando información muy

relevante en el estudio de la reserva contráctil en pacientes tras un IAM y transmuralidades intermedias.

5.4 PREDICCIÓN DE LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL A LOS 6 MESES.

Es evidente que la evaluación cuantitativa de la extensión de la necrosis se asocia con el pronóstico de los pacientes tras un SCACEST. Desde un punto de vista práctico este parámetro se ha relacionado con la predicción de la recuperación sistólica tardía y con el pronóstico a largo plazo. Como se ha expuesto previamente en la introducción la presencia de necrosis es una variable fundamental en el estudio de la viabilidad, pero convertirla en el único estándar podría resultar una sobre simplificación excesiva. Recientemente, en un metanálisis sobre el estudio de la viabilidad publicado por Romero et al. (90) en el que se evalúan los más importantes estudios prospectivos sobre la Gd-CRM en el estudio de la viabilidad, se pone de manifiesto que un punto de corte del 50% de necrosis, es el parámetro más sensible y con mayor valor predictivo negativo para la detección de recuperación en el seguimiento. Sin embargo, la identificación de reserva contráctil mediante dosis bajas de DBT presenta una mayor especificidad y valor predictivo positivo.

Tras estas consideraciones, parece oportuno plantearse ¿cuál es el parámetro que deberíamos analizar?. Si nuestro foco de atención es el tejido “muerto” deberíamos considerar la extensión de la necrosis, pero si lo que nos interesa es evaluar el tejido “vivo” la técnica de elección debería ser probablemente la identificación de la reserva contráctil. Es conveniente destacar que los estudios incorporados en el metanálisis antes citado presentan importantes diferencias metodológicas con respecto al que presentamos en

esta tesis, ya que se centran fundamentalmente en el estudio de la hibernación miocárdica. La escasez de datos respecto al comportamiento en el aturdimiento miocárdico post-IAM alienta la realización de estudios como el propuesto en esta tesis para valorar si estos hallazgos son extrapolables a este contexto clínico.

De los 928 segmentos miocárdicos analizados en nuestra serie, el 31,1% presentaban alteraciones de la motilidad segmentaria, de los cuáles el 68% presentaron mejoría en el seguimiento, compatible con la presencia de viabilidad miocárdica, en nuestro caso, sin otras lesiones coronarias atribuible fundamentalmente a aturdimiento.

Cuando se evaluó la capacidad diagnóstica para predecir la presencia de aturdimiento, incluimos aquellos parámetros disponibles mediante Gd-CRM, es decir, la extensión de la necrosis y la extensión del edema miocárdico, esta última relacionada con la presencia de daño postreperusión y que contribuye a la disfunción miocárdica regional. Es llamativo que los valores de S y E de la extensión de la necrosis no son tan elevados como en el caso de la cardiopatía isquémica crónica (60% y 75% respectivamente en nuestra serie), si bien se calcularon con el punto de corte que mostraba mejor rendimiento diagnóstico, que en nuestro trabajo se fijó en un 36%, menor que lo clásicamente descrito en la literatura. Podríamos considerar de interés que las series que han abordado previamente este problema se componían mayoritariamente de pacientes con cardiopatía isquémica crónica y lesiones no tratadas con presencia de miocardio hibernado, representando un escenario distinto al que planteamos en nuestra serie que se compone exclusivamente de pacientes con IAM agudos reperfundidos o revascularizados sin otras lesiones coronarias, en los que cabe esperar necrosis y aturdimiento pero escasas zonas con hibernación.

La valoración de la extensión del edema miocárdico, también resultó ser una variable con elevada precisión diagnóstica en el estudio del aturdimiento, con una ABC igual a la estimación de la necrosis (0,768). Un punto de corte del 72% mostró una aceptable sensibilidad y especificidad (61% y 63% respectivamente) para predecir la presencia de recuperación funcional. Es decir entre las variables derivadas de la realización de Gd-CRM podemos extraer la conclusión de que si bien la valoración de la necrosis es un parámetro con una elevada especificidad, la presencia de edema presenta una sensibilidad comparable al realce tardío de Gadolinio aunque a expensas de pérdida de especificidad. Ambas variables de la CRM mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaban los segmentos con anomalías de la motilidad que mostraron presencia de viabilidad a los 6 meses, frente a los que presentaron ausencia de recuperación funcional. La transmuralidad del edema y de la necrosis en el miocardio aturdido respecto al que no mostró mejoría fue de un $53,08 \pm 3,10$ vs $73,03 \pm 2,29$ ($p < 0,0001$) y $35,68 \pm 2,80$ vs $56,34 \pm 2,37$ ($p < 0,0001$) respectivamente.

Podría resultar atractivo aunque fuera del alcance de esta tesis, evaluar si la combinación de la transmuralidad del edema y de la necrosis aporta un valor incremental en la predicción de la recuperación funcional. Estas dos variables sin embargo presentan el inconveniente de estar muy relacionadas entre sí fisiopatológicamente, lo que podría introducir importante fuente de colinealidad que limita su valor incremental en el diagnóstico de recuperación funcional, siendo más útiles para el diagnóstico de miocardio salvado tras la estrategia de revascularización.

En nuestro estudio, sin embargo, hemos tratado de valorar si la combinación de un parámetro clásico y bien conocido como la reserva contráctil, determinado tras la administración de dosis bajas de dobutamina,

muy específico pero poco sensible, podría beneficiarse de su combinación con un estimador sencillo y más sensible obtenido en condiciones basales.

Volviendo al concepto de la visualización del tejido “vivo”, no es de extrañar que la identificación de la reserva contráctil de manera visual mediante el EED a dosis bajas presente en nuestro estudio una elevada especificidad, que no difiere de los conocimientos previos sobre el valor del ecocardiograma de estrés en el estudio de la viabilidad. En nuestra serie, es la presencia de reserva contráctil el parámetro que resultó más específico en la identificación de la recuperación funcional en el seguimiento (Especificidad:81%).

Los resultados que arrojan nuestro estudio, sitúan a la evaluación de la reserva contráctil con DBT a dosis bajas mediante el análisis visual de la mejoría de la motilidad segmentaria, como una técnica más sensible y específica que las variables derivadas de la Gd-CRM para predecir la presencia de aturdimiento miocárdico y mejoría funcional en el seguimiento a los 6 meses, enfatizando la identificación del tejido “vivo” como marcador más preciso de viabilidad, por encima de la visualización del miocardio “muerto”.

En cuanto a la capacidad diagnóstica de los parámetros de deformación para predecir la presencia de viabilidad, todas las variables estudiadas (incluyendo el estudio del S/ϵ y S_r longitudinal en reposo y tras la administración de DBT) mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaban entre segmentos con y sin recuperación funcional a los 6 meses. Entre los parámetros evaluados en reposo, el S/ϵ longitudinal basal resultó ser más sensible que el S_r longitudinal basal (S : 80% vs. 69%) con una especificidad similar (E : 54% vs. 52%), sin embargo tras dosis bajas con DBT la evaluación del S_r longitudinal aumentó su sensibilidad (S :83%) resultando ser el parámetro de deformación más sensible para la predicción de recuperación en el seguimiento. Respecto al rendimiento diagnóstico evaluado mediante el área bajo la curva

ROC, todos los parámetros, incluyendo los derivados de la Gd-CRM presentaron un rendimiento similar.

5.5 VALOR DIAGNÓSTICO INCREMENTAL DE LOS PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN PARA LA PREDICCIÓN DE LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL A LOS 6 MESES.

En esta tesis doctoral se ha profundizado en cómo la utilización de los parámetros de deformación pueden convertirse en una herramienta diagnóstica muy útil en la evaluación de los pacientes tras un IAM , aportando información complementaria en el estudio de la necrosis, presencia de reserva contráctil y predicción de la recuperación funcional. Para valorar si estos parámetros se relacionaban con la presencia de viabilidad en el seguimiento a los 6 meses, se realizó un análisis de regresión logística. Tal y cómo se describió en los resultados, tanto la evaluación de la reserva contráctil como los parámetros de deformación en reposo y tras la estimulación con DBT resultaron predictores de viabilidad en el análisis univariante, sin embargo, los únicos predictores en el multivariante fueron el análisis visual y el S/ϵ longitudinal basal evaluado en reposo $< -9,5\%$.

Es indudable que a la vista de estos resultados podemos afirmar que los parámetros de deformación de forma aislada pueden considerarse como predictores de viabilidad, de tal manera que si no disponemos de ecocardiografía de estrés para la evaluación de la reserva contráctil, la estimación del S/ϵ y S_r longitudinal en reposo pueden complementar la información ecocardiográfica tradicional en la valoración de estos pacientes,

más allá de la mera estimación de los volúmenes y de la FEVI.

Dados los buenos resultados en nuestra serie respecto a la ecocardiografía de estrés con DBT, cabe plantearse si la estimación de estos parámetros añade valor diagnóstico incremental al análisis visual de la reserva contráctil. En la actualidad no existe ningún estudio en el que se haya evaluado esta hipótesis en el contexto del IAM. Los escasos trabajos realizados en pacientes con cardiopatía isquémica crónica refieren que el análisis de los parámetros de deformación junto a la estimación visual incrementan discretamente la sensibilidad de la prueba (91). Este escaso beneficio diagnóstico, generó cierto desánimo entre los defensores de que la búsqueda de un parámetro cuantitativo objetivable durante la realización del ecocardiograma de estrés, podría disminuir la variabilidad interobservador del EED, por lo que en el último documento de consenso de la Sociedad Europea de Ecocardiografía no se recomendó el análisis cuantitativo (92) de forma rutinaria. Nuestro trabajo muestra por primera vez, que el análisis del S/ϵ longitudinal en reposo junto con la estimación del S_r longitudinal tras la estimulación con dosis bajas de dobutamina, añadido al análisis visual de la reserva contráctil, es la mejor estrategia diagnóstica en la predicción de recuperación funcional regional en el seguimiento a los 6 meses mediante ecocardiografía y confieren un discreto pero significativo aumento de la especificidad al análisis visual de forma aislada. Estos resultados representan información muy novedosa en el estudio del aturdimiento miocárdico y demuestran cómo la ecocardiografía clásica combinada con el desarrollo tecnológico, suponen un beneficio desde el punto de vista diagnóstico en la evaluación de los pacientes que han sufrido un IAM.

5.6 IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los resultados de esta tesis demuestran que los parámetros de deformación estimados mediante Doppler tisular o través de técnicas basadas en speckle tracking son útiles en el diagnóstico de la transmuralidad de la necrosis y en el análisis de la reserva contráctil mediante el ecocardiograma de estrés con dobutamina. Estos resultados abren nuevas expectativas en el diagnóstico de la viabilidad miocárdica de pacientes tras un IAM. Disponer de nuevas herramientas capaces de proporcionar información añadida a parámetros clásicos de incuestionable valor pronóstico mejoran la capacidad de predecir el pronóstico de estos pacientes. La implementación de estas herramientas en la práctica clínica sirven de aproximación en el estudio de la transmuralidad de la necrosis y del tamaño del infarto por lo que podrían suponer una alternativa válida a la Gd-CRM cuando no se dispone de esta técnica o cuando debido a la disponibilidad de la misma no puede realizarse de forma rutinaria.

A través del siguiente ejemplo, observemos la aplicación clínica de un enfoque diagnóstico multimodalidad y la información que puede derivarse de esta propuesta diagnóstica.

* Paciente de 55 años de edad con un primer SCACEST (IAM anterior) tratado con ACTP primaria a las 3 horas del inicio de los síntomas.

El ecocardiograma realizado en la primera semana tras el ingreso, muestra una acinesia de los segmentos apicales del septo anterior, anterior e inferior con una FEVI ligeramente deprimida estimada en un 50%.

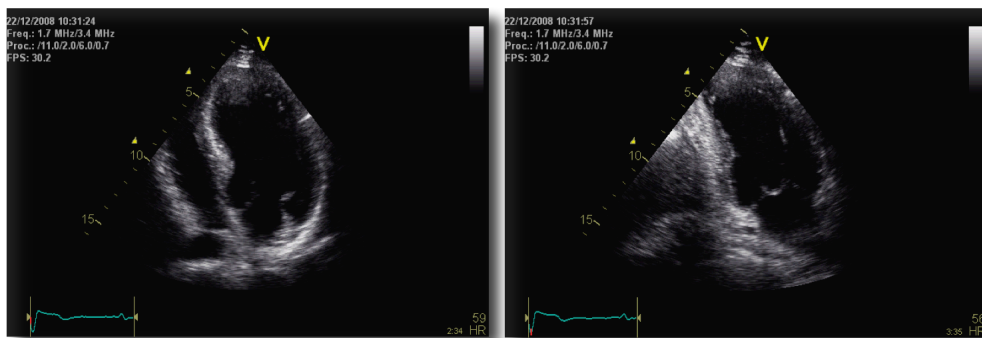


Figura 29. Imagen de plano apical 4 cámaras (izquierda) y 2 cámaras (derecha) del paciente mediante ecocardiografía. Puede observarse en la imagen fija cómo los segmentos apicales del septo, septoanterior y anterior muestran discreto adelgazamiento y corresponden a las áreas con alteración de la motilidad segmentaria en el seguimiento.

Tras la realización del ecocardiograma basal, procedemos al análisis de los parámetros de deformación longitudinal mediante S2D. Como podemos observar en la siguiente figura, los valores basales del S/ ϵ de los segmentos afectados son inferiores a -9,5% compatibles con transmuralidad >50%.

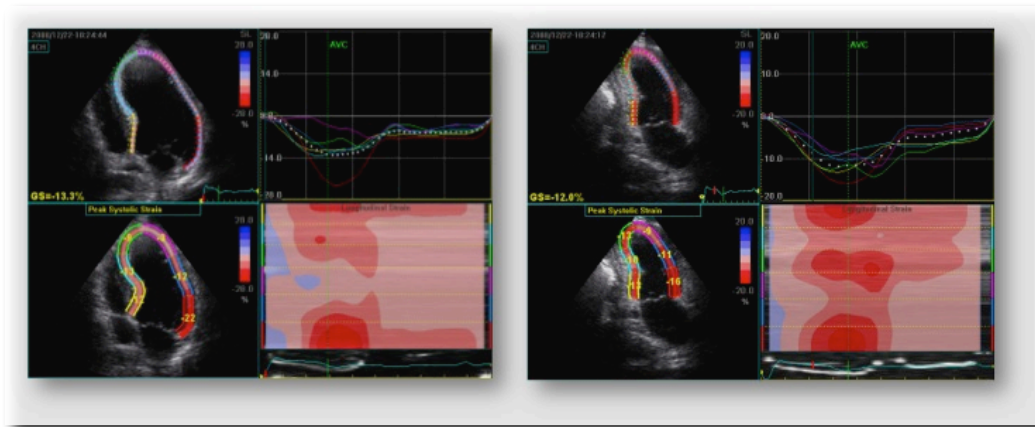


Figura 30. S/ε longitudinal de los planos apicales 4 y 2 cámaras del paciente.

La determinación del SLG (-14,1%) fue compatible con una extensa área de necrosis, compatible según nuestra serie con un área necrótica > 19%.

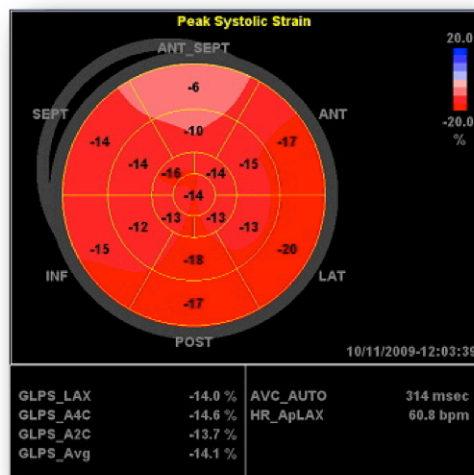


Figura 31. Representación gráfica del SLG del paciente, estimado en -14,1%, compatible con un área extensa de necrosis.

Tras la estimación de los parámetros basales, se realizó un ecocardiograma de estrés con dobutamina a dosis bajas para valorar la presencia de reserva contráctil. El análisis visual fue compatible con ausencia de la misma, evaluándose el comportamiento del Sr longitudinal tras la estimulación con DBT.

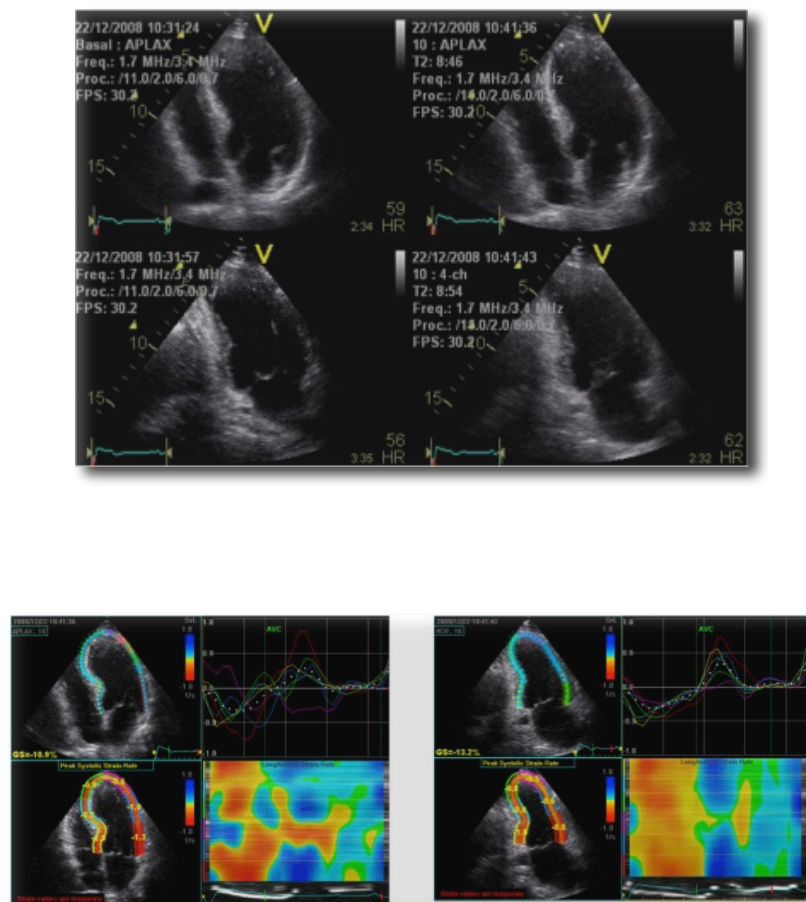


Figura 32. EED a dosis bajas para valoración de la reserva contráctil. Tras la adquisición de imágenes basales y tras DB (Imagen superior), se analizó el incremento del Sr longitudinal respecto al valor basal tras 10 mcg de DBT.

Tras la estimulación con DBT, el valor sistólico máximo de Sr longitudinal no superó los -0,7s-1 en ninguno de los segmentos afectados.

Así pues a la vista de las pruebas diagnósticas realizadas a este paciente, podemos concluir:

- El paciente presenta extensa área necrótica basado en la estimación del SLG.
- Poca probabilidad de recuperación funcional de los segmentos afectados a los 6 meses basado en la evaluación de una estrategia combinada (No incremento del IMS en el EED + s/ε long basal <-9,5% + Sr DBT <-0,74 s⁻¹).

Las imágenes de Gd-CRM muestran como los segmentos miocárdicos afectados presentan un realce tardío transmural, con un área necrótica del 37%, hallazgos superponibles a los obtenidos mediante ecocardiografía y estimación de la deformación miocárdica.

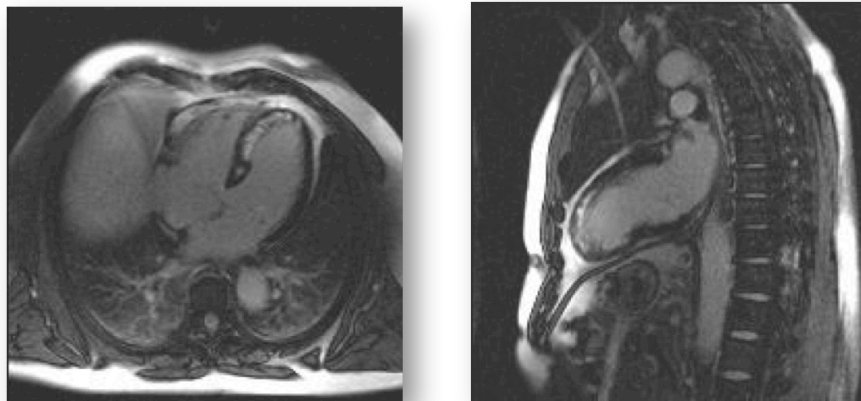


Figura 33. Gd-CRM del paciente que muestra la captación transmural en los segmentos afectados, compatible con ausencia de viabilidad en este territorio.

En el seguimiento a los 6 meses, el paciente se mantuvo estable, pero no se observó recuperación de la motilidad segmentaria en los segmentos analizados en el seguimiento.

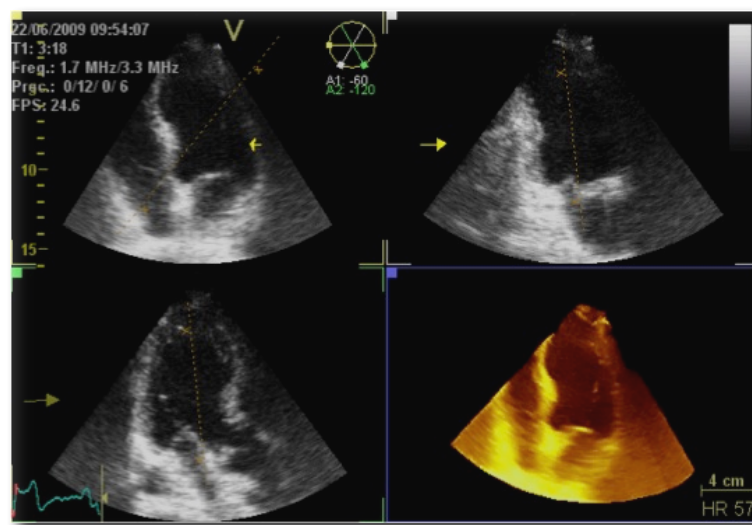


Figura 34. Planos apicales 4 , 2 y 3 cámaras e imagen tridimensional de 4 cámaras del ventrículo izquierdo en el seguimiento en el que puede observarse el adelgazamiento de los segmentos apicales.

Tal y como observamos en el ejemplo, la combinación de parámetros clásicos con el estudio de la deformación presenta al menos el mismo rendimiento diagnóstico que la Gd-CRM en el estudio de los pacientes post IAM. Constituyen un método objetivo para corroborar la presencia de reserva contráctil evaluada de forma subjetiva y sirven de aproximación en el estudio de la transmuralidad de la necrosis y del tamaño del IAM.

5.7. LIMITACIONES

La cuantificación de los parámetros de deformación mediante ecocardiografía puede verse afectada por los ajustes del equipo, la calidad variable de la ventana acústica en los pacientes y la interferencia de los movimientos respiratorios. Para minimizar estos efectos, las imágenes ecocardiográficas fueron recogidas y analizadas por un operador experto en ecocardiografía, desestimando aquellas mediciones de calidad subóptima. Debido a la elevada dependencia angular, y a una elevada señal-ruido la precisión del análisis del Sr mediante DTI de los segmentos apicales puede ser menos precisa.

El tamaño de la muestra, en ocasiones limitado como en el trabajo realizado mediante DTI obliga a aplicar estos resultados en la práctica clínica con cautela, siendo necesario la realización de estudios con un mayor número de pacientes para corroborar nuestros hallazgos. En el caso de la estimación de los parámetros mediante S2D la inclusión de mayor número de pacientes, y por tanto, de segmentos miocárdicos analizables mejoró la potencia y validez de los resultados obtenidos.

Como en la mayoría de los estudios que comparan diferentes técnicas de imagen, existe la posibilidad de una falta de concordancia respecto a los segmentos obtenidos mediante Gd-CRM y ecocardiografía, por lo que se ha procurado una correcta alineación de los planos con ambas técnicas.

La no inclusión de la reproducibilidad intra ni interobservador de las medidas supone una de las limitaciones fundamentales de esta trabajo. Existe además un problema de reproducibilidad inherente a la tecnología empleada que varía entre las distintas compañías que limita la extrapolación de los datos de forma generalizada. Esta falta de reproducibilidad es menos evidente en los parámetros de deformación longitudinales y en estimadores globales como el SLG, (que constituyen el pilar fundamental de esta tesis) , tal y como se demostró en

estudios de evaluación de reproducibilidad, entre los que destaca el estudio HUNT (93), si bien la evaluación de la misma debería ser tomada en cuenta en estudios posteriores.

El análisis visual de la motilidad segmentaria que tradicionalmente se ve penalizado por múltiples fuentes de variabilidad se ha utilizado para identificar los segmentos miocárdicos disfuncionantes con recuperación funcional en el seguimiento, sin utilizar ningún parámetro cuantitativo ni derivado de la CRM. Si bien este abordaje ha sido utilizado en estudios previos para la valoración de la viabilidad miocárdica con buenos resultados, la fuente de variabilidad ha tratado de minimizarse con la realización de todos los estudios por un mismo operador entrenado y experto.

La precisión diagnóstica de la Gd-CRM para predecir la recuperación funcional es menor comparada con estudios previos de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Es bien conocido, que la presencia de edema miocárdico en la fase subaguda del IAM puede producir una sobrestimación de la transmuralidad de la necrosis, por lo que ha podido influir en los resultados de nuestro estudio.

La inclusión de pacientes con enfermedad coronaria de un vaso, excluyendo a aquellos con enfermedad coronaria previa limita la aplicación de los resultados a este contexto clínico, por lo que no sería conveniente extrapolar a pacientes con múltiples lesiones o no revascularizadas, que por otra parte son muy frecuentes en la práctica clínica real. Sin embargo, pensamos que la validez interna de este estudio, al haber incluido pacientes que conforman una población muy homogénea, con SCACEST y revascularización en ausencia de otras lesiones nos permite estar bastante seguros de que el problema analizado en esta tesis es el de la viabilidad debida a y/o necrosis y aturdimiento, descartando razonablemente la hibernación como fuente de confusión.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los parámetros ecocardiográficos de deformación estimados mediante Doppler tisular así como en técnicas basadas en speckle tracking permiten identificar y diferenciar los grados de transmuralidad de la necrosis tras un infarto agudo de miocardio.
2. La valoración del grado de transmuralidad, identifica aquellos segmentos con potencial recuperación funcional. El análisis combinado de la componente longitudinal y radial de la deformación miocárdica identifica con una adecuada sensibilidad y especificidad la presencia de miocardio viable.
3. La determinación del Strain longitudinal global se relaciona linealmente con el tamaño del infarto y se asocia significativamente a la presencia de disfunción ventricular en la fase aguda.
4. La cuantificación de los parámetros de deformación mediante speckle tracking tiene valor diagnóstico incremental al análisis visual ecocardiográfico en el diagnóstico de la viabilidad miocárdica tras un infarto agudo de miocardio.
5. La combinación de parámetros ecocardiográficos clásicos y el estudio de la deformación presenta al menos el mismo rendimiento diagnóstico que la Gd-CRM en la predicción de la recuperación funcional a medio plazo después de un IAM.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61: e78-140
2. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343: 311-22
3. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341: 1413-9
4. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979;40: 633-44
5. Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D. Translational cardiovascular medicine (II). Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: new therapeutic options for acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62: 199-209
6. Thanavaro S, Krone RJ, Kleiger RE, Province MA, Miller JP, deMello VR, et al. In-hospital prognosis of patients with first nontransmural and transmural infarctions. *Circulation*. 1980;61: 29-33
7. Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling

following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol.* 1991;68: 1D-6D

8. Meluzin J, Cerny J, Frelich M, Stetka F, Spinarova L, Popelova J, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Investigators of this Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32: 912-20

9. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest.* 1975;56: 978-85

10. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66: 1146-9

11. Piper HM, Abdallah Y, Schafer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2004;61: 365-71

12. Willerson JT, Scales F, Mukherjee A, Platt M, Templeton GH, Fink GS, et al. Abnormal myocardial fluid retention as an early manifestation of ischemic injury. *Am J Pathol.* 1977;87: 159-88

13. Garcia-Dorado D, Oliveras J, Gili J, Sanz E, Perez-Villa F, Barrabes J, et al. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res.* 1993;27: 1462-9

14. Davis KL, Mehlhorn U, Laine GA, Allen SJ. Myocardial edema, left ventricular function, and pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* (1985). 1995;78: 132-7

15. Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res.* 1991;68: 1713-21
16. Horn HR, Teichholz LE, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R. Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine. The epinephrine ventriculogram. *Circulation.* 1974;49: 1063-71
17. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med.* 1999;50: 75-86
18. Shen YT, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning? *Circ Res.* 1995;76: 479-88
19. Maes A, Flameng W, Nuyts J, Borgers M, Shivalkar B, Ausma J, et al. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. *Circulation.* 1994;90: 735-45
20. Garcia-Dorado D, Inserte J, Ruiz-Meana M, Gonzalez MA, Solares J, Julia M, et al. Gap junction uncoupler heptanol prevents cell-to-cell progression of hypercontracture and limits necrosis during myocardial reperfusion. *Circulation.* 1997;96: 3579-86
21. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications: Part 1. *Circulation.* 2001;104: 2981-9
22. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med.* 2001;134: 451-8

23. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32: 1312-9

24. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39: 30-6

25. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151: 419-25

26. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76: 44-51

27. Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, Buccolieri M, Prosciutti L, Corea L. Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 2000;85: 411-5

28. Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66: 17H-22H

29. Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkovitz K, et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88: 405-15

30. Franklin KB, Marwick TH. Use of stress echocardiography for risk assessment of patients after myocardial infarction. *Cardiol Clin.* 1999;17: 521-38, ix

31. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15: 1021-31

32. Picano E, Sicari R, Landi P, Cortigiani L, Bigi R, Coletta C, et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation.* 1998;98: 1078-84

33. Swinburn JM, Senior R. Myocardial viability assessed by dobutamine stress echocardiography predicts reduced mortality early after acute myocardial infarction: determining the risk of events after myocardial infarction (DREAM) study. *Heart.* 2006;92: 44-8

34. Sutherland GR HLe. 2006. *Doppler Myocardial Imaging– A Textbook.* : Hasselt: BSWK bvba

35. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol.* 1989;64: 66-75

36. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49: 1903-14

37. Bountiukos M, Schinkel AF, Bax JJ, Biagini E, Rizzello V, Krenning BJ, et al. Pulsed-wave tissue Doppler quantification of systolic and diastolic function of viable and nonviable myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2004;148: 1079-84

38. Yuan D, Kuhl H, Nowak B, Kleinhans E, Kaiser HJ, Franke A, et al. Pulsed tissue Doppler imaging to assess myocardial viability by quantification of regional myocardial functional reserve. *Echocardiography*. 2001;18: 657-64

39. Nishino M, Tanouchi J, Tanaka K, Ito T, Kato J, Iwai K, et al. Dobutamine stress echocardiography at 7.5 mg/kg/min using color tissue Doppler imaging M-mode safely predicts reversible dysfunction early after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83: 340-4

40. Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vletter W, et al. Doppler tissue velocity sampling improves diagnostic accuracy during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2000;21: 1091-8

41. Yang HS, Kang SJ, Song JK, Moon DH, Song JM, Kang DH, et al. Diagnosis of viable myocardium using velocity data of Doppler myocardial imaging: comparison with positron emission tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17: 933-40

42. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*. 1973;33: 233-43

43. Torrent Guasp F. [Macroscopic structure of the ventricular myocardium]. *Rev Esp Cardiol*. 1980;33: 265-87

44. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of

the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11: 1013-9

45. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106: 50-6

46. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47: 1313-27

47. Ledesma-Carbayo MJ, Mahia-Casado P, Santos A, Perez-David E, Garcia-Fernandez MA, Desco M. Cardiac motion analysis from ultrasound sequences using nonrigid registration: validation against Doppler tissue velocity. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32: 483-90

48. Mahia P, Ledesma-Carbayo MJ, Verdugo V, David EP, Santos A, Moreno M, et al. Radial versus longitudinal myocardial deformation from gray-scale echocardiography. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33: 1699-705

49. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17: 1021-9

50. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47: 789-93

51. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation:

speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112: 3149-56

52. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30: 71-83

53. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17: 630-3

54. Jurcut R, Pappas CJ, Masci PG, Herbots L, Szulik M, Bogaert J, et al. Detection of regional myocardial dysfunction in patients with acute myocardial infarction using velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21: 879-86

55. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113: 287-96

56. Delgado V, Mollema SA, Ypenburg C, Tops LF, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21: 1244-50

57. Tanaka H, Kawai H, Tatsumi K, Kataoka T, Onishi T, Nose T, et al. Improved regional myocardial diastolic function assessed by strain rate imaging in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19: 756-62

58. Korosoglou G, Haars A, Humpert PM, Hardt S, Bekeredjian R, Giannitsis E,

et al. Evaluation of myocardial perfusion and deformation in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and stent placement. *Coron Artery Dis.* 2008;19: 497-506

59. Park YH, Kang SJ, Song JK, Lee EY, Song JM, Kang DH, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21: 262-7

60. Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, Kukulski T, D'Hooge J, Bijmens B, et al. Noninvasive quantification of the contractile reserve of stunned myocardium by ultrasonic strain rate and strain. *Circulation.* 2001;104: 1059-65

61. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kuhl H, Kaiser HJ, et al. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39: 443-9

62. Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L, Case C, Mundy J, Hawley C, et al. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. *Circulation.* 2005;112: 3892-900

63. Migrino RQ, Zhu X, Pajewski N, Brahmbhatt T, Hoffmann R, Zhao M. Assessment of segmental myocardial viability using regional 2-dimensional strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20: 342-51

64. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kuhl H, Neizel M, et al. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51: 1473-81

65. Hoffmann R, Stempel K, Kuhl H, Balzer J, Kramer N, Krombach G, et al. Integrated analysis of cardiac tissue structure and function for improved identification of reversible myocardial dysfunction. *Coron Artery Dis.* 2009;20: 21-6

66. Mollema SA, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, Boersma E, Holman ER, et al. Viability assessment with global left ventricular longitudinal strain predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3: 15-23

67. Weidemann F, Dommke C, Bijmens B, Claus P, D'Hooge J, Mertens P, et al. Defining the transmuralty of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. *Circulation.* 2003;107: 883-8

68. Zhang Y, Chan AK, Yu CM, Yip GW, Fung JW, Lam WW, et al. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction: a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46: 864-71

69. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48: 2026-33

70. Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmuralty in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27: 2560-6

71. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, et al. Strain

echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3: 187-94

72. Hung CL, Verma A, Uno H, Shin SH, Bourgoun M, Hassanein AH, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56: 1812-22

73. Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA, Fieno DS, Judd RM. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102: 1678-83

74. Kim RJ, Judd RM, Chen EL, Fieno DS, Parrish TB, Lima JA. Relationship of elevated ²³Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction. *Circulation*. 1999;100: 185-92

75. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343: 1445-53

76. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation*. 2004;110: 1535-41

77. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*. 2001;104: 1101-7

78. Kramer CM, Rogers WJ, Jr., Mankad S, Theobald TM, Pakstis DL, Hu YL. Contractile reserve and contrast uptake pattern by magnetic resonance imaging

and functional recovery after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36: 1835-40

79. Rogers WJ, Jr., Kramer CM, Geskin G, Hu YL, Theobald TM, Vido DA, et al. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99: 744-50

80. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart.* 2008;94: 730-6

81. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, Kokocinski T, Poldermans D, Lamb HJ, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100: 930-6

82. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation.* 1995;91: 1006-15

83. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Knight CJ, Pepper J, Burman ED, Davies G, et al. Comparison of 201Tl, 99mTc-tetrofosmin, and dobutamine magnetic resonance imaging for identifying hibernating myocardium. *Circulation.* 1998;98: 1869-74

84. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Losada A, Nunez J, Pellicer M, et al.

Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46: 1747-52

85. Bove CM, DiMaria JM, Voros S, Conaway MR, Kramer CM. Dobutamine response and myocardial infarct transmural: functional improvement after coronary artery bypass grafting--initial experience. *Radiology*. 2006;240: 835-41

86. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98: 1006-14

87. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26: 549-57

88. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97: 765-72

89. Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51: 1581-7

90. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ, et al. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta- analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol Img*.

2012;5:494–508.

91. Hoffman R. Tissue Doppler and innovative myocardial-deformation imaging techniques for assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardio*. 2006; 21:438–442.

92. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, , Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277–313.

93. Thostensen A, Dalen H, Amundsen BH, Aase SA, Stoylen A. Reproducibility in echocardiographic assessment of the left ventricular global and regional function, the HUNT study. *Eur J of Echocardiogr*. 2010; 11: 149-156.